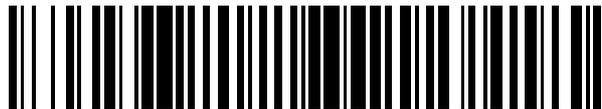


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 996**

51 Int. Cl.:

C07H 19/067 (2006.01)
C07C 319/14 (2006.01)
C07C 319/20 (2006.01)
C07C 323/12 (2006.01)
C07H 19/167 (2006.01)
C07H 21/00 (2006.01)
C07H 23/00 (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01)
C07C 319/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2012 E 16165401 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3098230**

54 Título: **Compuesto de tioéter para la protección del grupo 2'-hidroxi en nucleósidos que van a ser utilizados en la síntesis de oligonucleótidos**

30 Prioridad:

25.08.2011 JP 2011184196

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.01.2021

73 Titular/es:

**BONAC CORPORATION (100.0%)
 Fukuoka BIO Factory 4F 1488-4 Aikawa-machi
 Kurume-shi, Fukuoka 839-0861, JP**

72 Inventor/es:

**AOKI, ERIKO;
 SUZUKI, HIROSHI y
 ITOH, AKIHIRO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 802 996 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto de tioéter para la protección del grupo 2'-hidroxi en nucleósidos que van a ser utilizados en la síntesis de oligonucleótidos

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un éter y a un método de producción glicósido del éter.

Antecedentes de la Invención

- 10 Como método de producción (síntesis) de ácidos nucleicos tales como ADN y ARN, se emplea, por ejemplo, un método de fosforamidita. Como un material de partida para la síntesis de ácido nucleico mediante el método de la fosforamidita, se usa la fosforamidita del nucleósido (en lo sucesivo se denominará simplemente "fosforamidita"). Los ejemplos del grupo protector en la posición 2' de la fosforamidita antes mencionada, incluyen muchos grupos de protección tales como un grupo TBDMS (terc-butildimetilsililo), grupo TOM (triisopropilsililoximetilo), grupo ACE (bis(2-acetoxietoxi)metilo) y similares. Con respecto a la amidita TOM, se describe, por ejemplo, en el siguiente documento 1 no de patente, y similares.

- 15 El documento WO 2008/090829 describe un procedimiento para producir un compuesto de ácido ribonucleico que puede tener un grupo 2-cianoetoximetilo (CEM) en la posición 2' en el resto ribosa.

Lista de documentos

Documento no de patente

Documento no de patente 1: http://www.glenresearch.com/Technical/TB_RNA_TOM_DeProtection.pdf (buscado el 18 de Agosto de 2011)

20 Sumario de la invención

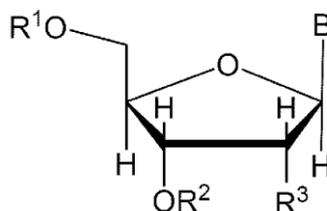
Problemas que ha de resolver la invención

- 25 Sin embargo, dado que el coste de producción de fosforamiditas convencionales, tales como amidita TOM, amidita ACE y similares es alto, no son convenientes como materiales de partida para la síntesis de productos farmacéuticos y similares. Además, la producción y pureza del ácido nucleico algunas veces no son muy altas cuando el ácido nucleico se sintetiza por medio de una reacción de acoplamiento (condensación), usando amidita TBDMS.

Por lo tanto, la presente invención pretende proporcionar un éter y un método de producción de un éter, que son capaces de proporcionar una fosforamidita que se puede producir con bajo coste y puede producir un ácido nucleico con alto rendimiento y con alta pureza.

Medios para resolver los problemas

- 30 En esta memoria se describe un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1), uno de sus enantiómeros, o uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales:



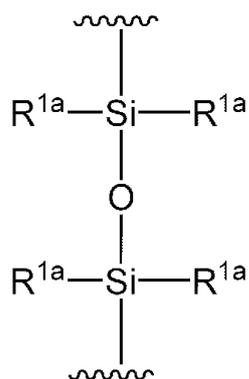
(1)

En la fórmula química (1) antes mencionada,

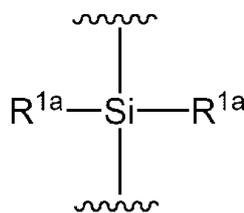
- 35 B es un grupo atómico que tiene un esqueleto de base de ácido nucleico y que tiene opcionalmente un grupo protector,

R¹ y R² cada uno son un átomo de hidrógeno o un grupo protector,

o R¹ y R² en conjunto, forman opcionalmente un grupo atómico representado por la siguiente fórmula química (R¹R²A) o (R¹R²B):



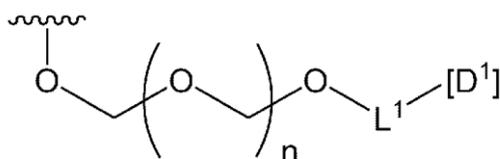
(R¹ R² A)



(R¹ R² B)

cada R^{1a} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, que pueden ser iguales o diferentes,

R³ es un grupo representado por la siguiente fórmula química (R³):



(R³)

5

en la fórmula química (R³) antes mencionada,

L¹ es un grupo etileno (-CH₂CH₂-), en donde los átomos de hidrógeno además de un átomo de hidrógeno unido a la posición α con respecto a [D1] están opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada

10 n es un número entero positivo, y

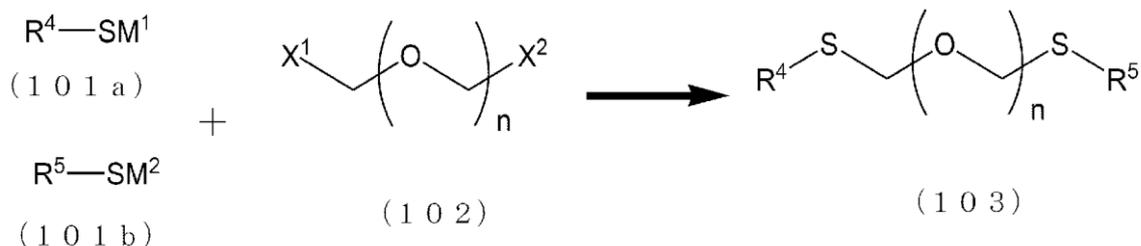
[D¹] es un grupo aceptor de electrones.

El primer método de producción de tioéter incluye

una reacción de acoplamiento de tior o tioralcoóxido representada por las siguientes fórmulas químicas (101a) y (101b) con un haluro representado por la siguiente fórmula química (102) para dar un tioéter representado por la siguiente fórmula química (103).

15

Esquema 1



En las fórmulas químicas (101a), (101b) y (103) antes mencionadas,

20 R⁴ y R⁵ son cada uno un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo arilalquilo de

cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada, que pueden ser iguales o diferentes,

en las fórmulas químicas (101a) y (101b) antes mencionadas,

5 M^1 y M^2 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un metal,

en las fórmulas químicas (102) y (103) antes mencionadas,

n es un número entero positivo, y

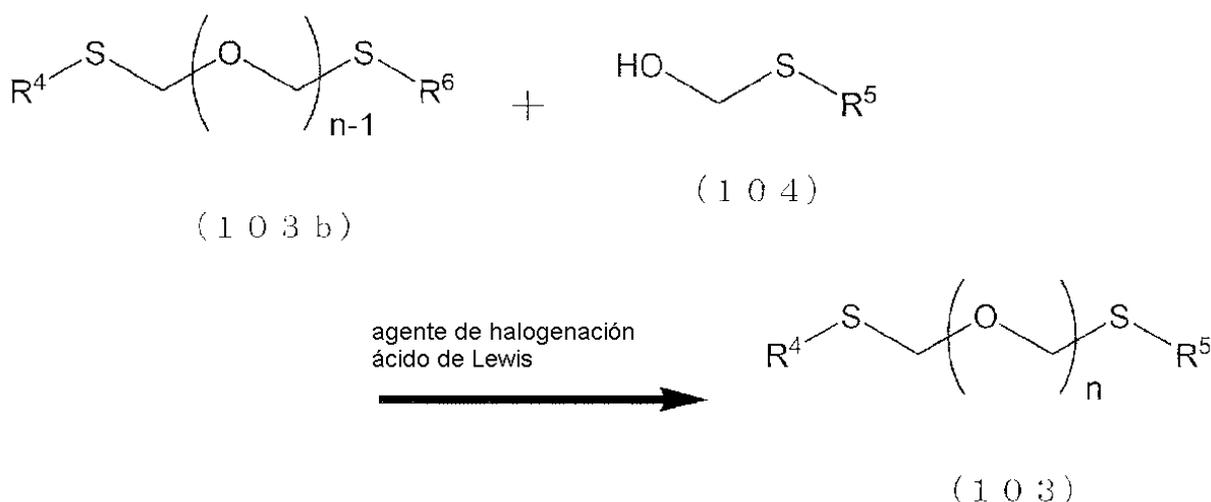
en la fórmula química (102) antes mencionada,

X^1 y X^2 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es halógeno.

10 El segundo método de producción de tioéter incluye:

una reacción de acoplamiento de un tioéter representado por la siguiente fórmula química (103b) y un alcohol representado por la siguiente fórmula química (104), en presencia de un agente de halogenación y un ácido de Lewis para dar un tioéter representado por la siguiente fórmula química (103).

Esquema 2



15

En las fórmulas químicas (103b), (104) y (103) antes mencionadas,

R^4 , R^5 y R^6 son cada uno un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilalquilo de

20

cadena lineal o ramificada, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada, que pueden ser iguales o diferentes, y

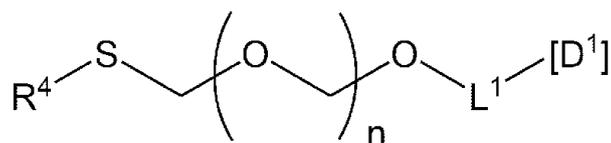
en las fórmulas químicas (103b) y (103) antes mencionadas,

n es un número entero con un valor de dos o más.

El éter de la presente invención es

25

un éter representado por la siguiente fórmula química (106), uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.



(106)

En la fórmula química (106) antes mencionada, R⁴ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 30 átomos de carbono,

n es 1,

L¹ un grupo etileno (-CH₂CH₂-),

[D¹] es un grupo ciano.

El método de producción del éter en la presente invención, incluye,

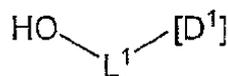
una reacción de acoplamiento de un tioéter representado por la siguiente fórmula química (103) y un alcohol representado por la siguiente fórmula química (105), en presencia de un agente de halogenación y un ácido de Lewis para dar el éter antes mencionado en la presente invención.

Esquema 3

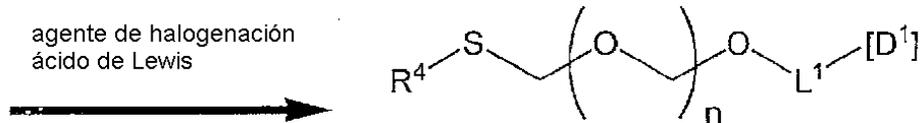


(103)

+



(105)



(106)

En las fórmulas químicas (103) y (105) antes mencionadas,

R⁴ es tal como se define para la fórmula química antes mencionada (106),

R⁵ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 30 átomos de carbono, que puede ser igual o diferente de R⁴,

en la fórmula química (103) antes mencionada,

n es como se define para la fórmula química (106) antes mencionada, y

en la fórmula química (105) antes mencionada,

L¹ y [D¹] son tal como se define para la fórmula química (106) antes mencionada.

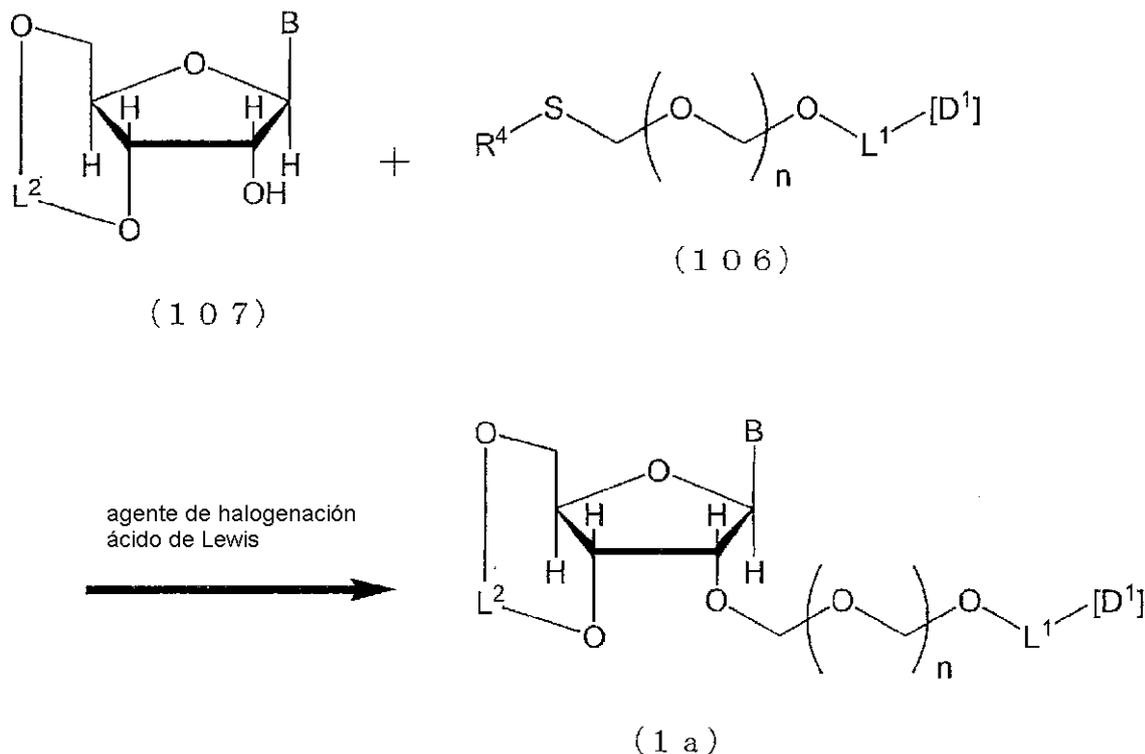
- 5 El método de producción del compuesto de glicósido descrito aquí, es un método de producción del compuesto de glicósido antes mencionado, uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales,

- 10 que incluye una etapa de acoplamiento que incluye una reacción de acoplamiento de un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (107) y un éter representado por la siguiente fórmula química (106), en presencia de un agente de halogenación y un ácido de Lewis para dar un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1a),

en la que el compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1a), es el compuesto de glicósido que es un compuesto de glicósido en el que R¹ y R², en la fórmula química (1) antes mencionada, forman en conjunto un grupo atómico representado por la fórmula química (R¹R²A) o (R¹R²B) antes mencionada.

15

Esquema 4



En las fórmulas químicas (107) y (1a) antes mencionadas,

L² es un grupo atómico representado por la fórmula química (R¹R²A) o (R¹R²B) antes mencionada,

B es tal como se define para la fórmula química (1) antes mencionada,

- 20 en la fórmula química (106) antes mencionada,

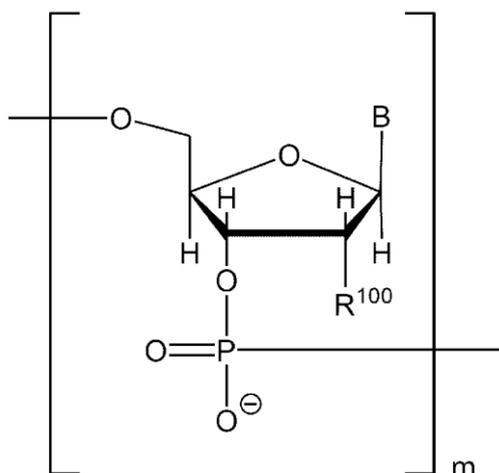
R⁴ es un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alquenoilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenoilo, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada, y

- 25 en las fórmulas químicas (106) y (1a) antes mencionadas,

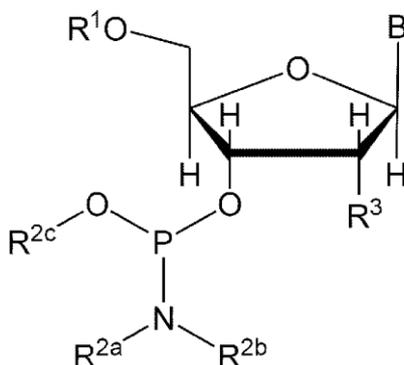
L¹, n y [D¹] son tal como se define para la fórmula química (1) antes mencionada.

El método de producción de un ácido nucleico descrito aquí es un método de producción de un ácido nucleico que tiene la estructura representada por la siguiente fórmula química (I), y está caracterizado por incluir una etapa de condensación para condensar el compuesto de glicósido en el que el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (1) antes mencionada, es el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada.

5



(I)



(2)

En la fórmula química (I) antes mencionada, B es tal como se define para la fórmula química (1) antes mencionada,

R¹⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

10 el sustituyente B respectivo puede ser el mismo o diferente, y el sustituyente R¹⁰⁰ respectivo puede ser el mismo o diferente,

m es un número entero positivo.

En la fórmula química (2) antes mencionada,

B, R¹ y R³ son tal como se definen para la fórmula química (1) antes mencionada,

15 con tal de que R¹ sea un grupo protector,

R^{2a} y R^{2b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o cualquier sustituyente.

o R^{2a} y R^{2b} forman opcionalmente un anillo no aromático, junto con un átomo de hidrógeno al que están unidos, teniendo opcionalmente el anillo no aromático antes mencionado un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, y teniendo opcionalmente un sustituyente, y

R^{2c} es un átomo de hidrógeno, un grupo aceptor de electrones o cualquier sustituyente, que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo aceptor de electrones [D²].

Efecto de la Invención

5 Según el compuesto de glicósido, el método de producción del tioéter y el método de producción de un compuesto de glicósido descrito aquí, y el éter y el método de producción del éter de la presente invención, se puede producir fosforamidita con un bajo coste y se puede proporcionar un ácido nucleico con alto rendimiento y con alta pureza. Además, de acuerdo con el método de producción de un ácido nucleico, se puede producir un ácido nucleico con alto rendimiento y con alta pureza por medio del uso de la fosforamidita antes mencionada.

Breve Descripción de las Figuras

10 La figura 1 es una gráfica de HPLC del ácido nucleico (antes de la purificación) producido en el Ejemplo 6.

La figura 2, es una gráfica de HPLC del ácido nucleico (después de la purificación) producido en el Ejemplo 6.

La figura 3, es un espectro de masas del ácido nucleico (después de la purificación) producido en el Ejemplo 6.

Descripción de las realizaciones

15 La presente invención se explica con detalle por medio de los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada por la siguiente explicación sino definida por las reivindicaciones anejas.

A menos que se especifique de manera particular, los términos usados en la presente memoria descriptiva se pueden usar con los significados generalmente adoptados en el campo técnico pertinente.

Según la presente invención, por ejemplo, se pueden obtener uno o más efectos de los [1]–[5] siguientes. Sin embargo, estos efectos son ejemplares y no limitan la presente invención.

20 [1] De los compuestos de glicósido representados por la fórmula química (1) antes, se puede usar preferiblemente un compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada (fosforamidita) como material de partida para la síntesis de ácido nucleico. En el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada (fosforamidita), un grupo aceptor de electrones [D¹] está más alejado del grupo fosfato que de la amidita TOM y de la amidita ACE y la interacción entre [D¹] y el grupo de fosfato es débil. Por lo tanto, el compuesto de glicósido (2) se sintetiza más fácilmente que las amiditas convencionales, tales como amidita TOM y amidita ACE, y se puede obtener con alta pureza.

25 [2] Dado que el compuesto de glicósido se puede producir con menor coste que la amidita ACE y la amidita TOM convencionales, es apropiado como material de partida para medicamentos.

30 [3] El tioéter representado por la fórmula química (103) antes mencionada y el éter representado por la fórmula química (106) antes mencionada, que son los intermedios de la síntesis del compuesto de glicósido, se pueden producir a un bajo coste, produciéndose de acuerdo con el método de producción de la presente invención antes mencionado. En consecuencia, el compuesto de glicósido se puede producir a un coste aún menor.

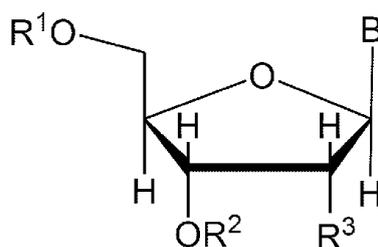
35 [4] Particularmente, el tioéter representado por la fórmula química (103) antes mencionada, es útil como un intermediario de síntesis para productos farmacéuticos, que no es únicamente para el compuesto de glicósido. Según el primer y segundo método de producción de tioéter, el tioéter representado por la fórmula química (103) antes mencionada se puede sintetizar con un mayor rendimiento y a menor coste que en el pasado.

40 [5] El método de producción de un ácido nucleico, puede producir un ácido nucleico con alta pureza y con alto rendimiento usando el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada (fosforamidita). Específicamente, por ejemplo, también es posible sintetizar ARN con una pureza comparable a la de la síntesis de ADN. Aunque la razón por la que sucede esto no está clara, por ejemplo, se considera la eficiencia mejorada de la reacción de condensación (reacción de acoplamiento) debido al menor impedimento estérico durante la reacción de condensación (reacción de acoplamiento) en comparación con la amidita ACE y amidita TOM. Además, el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada, permite una fácil desprotección en la reacción de condensación (reacción de acoplamiento).

45 1. Compuesto de glicósido

El compuesto de glicósido de la presente invención es, tal como se mencionó anteriormente,

un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1), uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales:

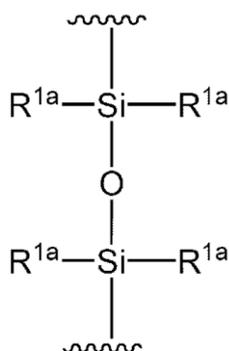


En la fórmula química (1) antes mencionada,

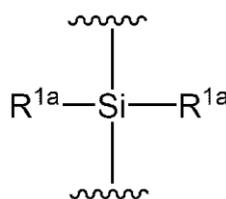
B es un grupo atómico que tiene un esqueleto base de ácido nucleico, y que tiene opcionalmente un grupo protector,

R¹ y R² son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo protector,

- 5 o R¹ y R² en conjunto forman opcionalmente un grupo atómico representado por la siguiente fórmula química (R¹R²A) o (R¹R²B):



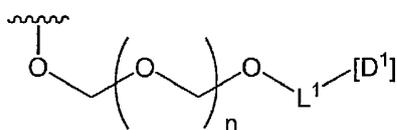
(R ¹ R ² A)



(R ¹ R ² B)

cada R^{1a} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada o un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, que puede ser el mismo o diferente,

- 10 R³ es un grupo representado por la siguiente fórmula química (R³):



(R ³)

en la fórmula química (R³) antes mencionada,

- 15 L¹ es un grupo etileno (-CH₂CH₂-), en donde los átomos de hidrógeno además de un átomo de hidrógeno unido a la posición α con respecto a [D¹] están opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada,

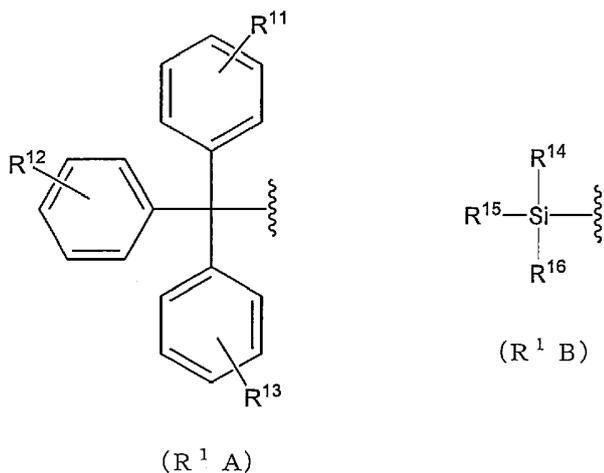
n es un entero positivo, y

[D¹] es un grupo aceptor de electrones. Téngase en cuenta que "unido a la posición α con respecto [D¹]" significa estar unido al mismo átomo de carbono al que está unido [D¹].

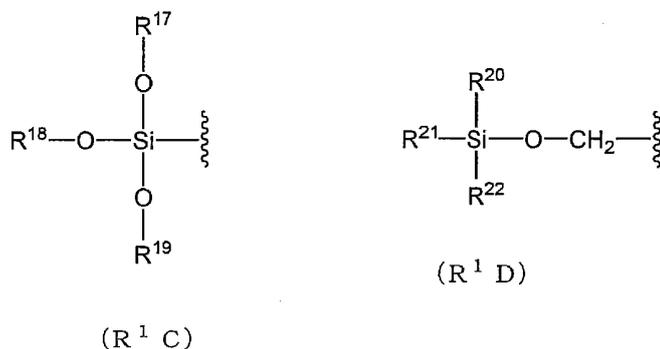
- 20 Como grupo aceptor de electrones [D¹] en la fórmula química (1) mencionada anteriormente, es preferible un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo, halógeno, un grupo arilsulfonilo, un grupo trihalometilo o un grupo

5 trialkilamino. El grupo trihalometilo mencionado anteriormente es, por ejemplo, un grupo triclorometilo, un grupo trifluorometilo o similares. En la fórmula química (1) mencionada anteriormente, el grupo alquilo ramificado o de cadena lineal mencionado anteriormente para L¹ puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. L¹ de manera particularmente preferible es un grupo etileno no sustituido (-CH₂CH₂-). En la fórmula química (1) mencionada anteriormente, n no está particularmente limitado y, por ejemplo, está dentro del intervalo de 1 a 30, preferiblemente de 1 a 20.

En la fórmula química (1) antes mencionada, R¹ es, tal como se mencionó anteriormente, un átomo de hidrógeno o un grupo protector. El grupo protector R¹, no está particularmente limitado y es, por ejemplo, un sustituyente representado por cualquiera de las siguientes fórmulas químicas (R¹A), (R¹B), (R¹C) y (R¹D).



10



En la fórmula química (R¹A) antes mencionada,

R¹¹ - R¹³ puede ser el mismo o diferente y cada uno es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, o está ausente,

15 R¹¹ - R¹³, cuando están presentes, están respectivamente presentes en forma individual o plural, y cuando están presentes en forma plural, pueden ser iguales o diferentes,

en la fórmula química (R¹B), antes mencionada,

R¹⁴ - R¹⁶ puede ser el mismo o diferente y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada,

20 en la fórmula química (R¹C) antes mencionada,

R¹⁷ - R¹⁹ son cada uno un átomo de hidrógeno, halógeno, un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada, un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo aminoalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heterociclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heterociclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heteroarilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo sililo, un grupo sililoxialquilo, un grupo mono-, di- o tri-alkilsililo o un grupo mono-, di- o tri-alkilsililoxialquilo, que pueden ser iguales o diferentes,

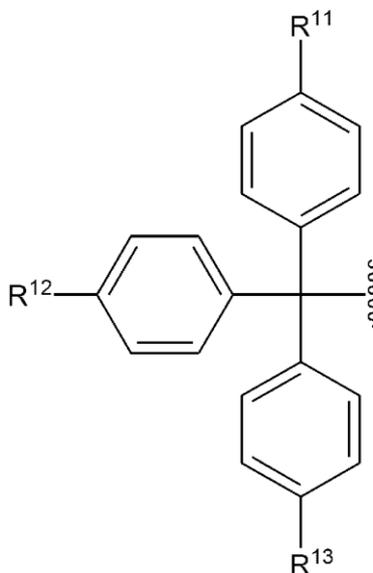
25

en la fórmula química (R¹D) antes mencionada,

R²⁰ - R²² pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada.

5 En la fórmula química (R¹A) antes mencionada, preferiblemente, R¹¹ - R¹³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o está ausente. Tal como se mencionó anteriormente, R¹¹ - R¹³, cuando están presentes, están respectivamente presentes en forma individual o plural, y cuando están presentes en forma plural, pueden ser iguales o diferentes. En la fórmula química (R¹B) antes mencionada, preferiblemente, R¹⁴ - R¹⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. En la fórmula química (R¹C) antes mencionada, preferiblemente, R¹⁷ - R¹⁹ son cada uno un átomo de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alcoxialquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo aminoalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo heterociclilalqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 5 a 30 átomos de carbono, un grupo heterociclilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 4 a 30 átomos de carbono, un grupo heteroarilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 6 a 30 átomos de carbono, un grupo sililo, un grupo siloxialquilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, un grupo mono-, di- o tri-alquilsililo que tiene un número de carbonos del alquilo de 1 al 12, un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y está sustituido con un grupo mono-, di- o tri-alquilsililo que tiene un número de carbonos del alquilo del 1 al 12, puede ser el mismo o diferente. En la fórmula química (R¹D) antes mencionada, preferiblemente, R²⁰ - R²² puede ser el mismo o diferente y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

En el compuesto de glicósido, el sustituyente representado por la fórmula química (R¹A) antes mencionada, es preferiblemente un sustituyente representado por la siguiente fórmula química (R¹A2).



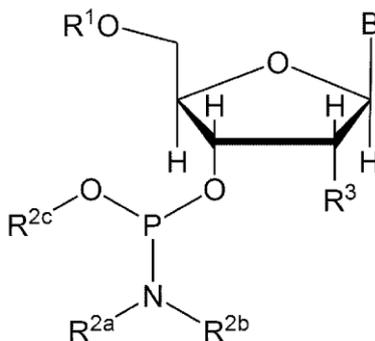
(R¹A2)

En la fórmula química (R¹A2) antes mencionada,

35 R¹¹ - R¹³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada.

grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada. El grupo alquilo de cadena lineal o ramificada antes mencionado es más preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada antes mencionado es más preferiblemente un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

- 5 En el compuesto de glicósido, el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (1) antes mencionada, es preferiblemente el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada.



(2)

En la fórmula química (2) antes mencionada,

B, R¹ y R³ son tal como se define para la fórmula química (1) antes mencionada,

- 10 con tal de que R¹ sea un grupo protector,

R^{2a} y R^{2b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o cualquier sustituyente,

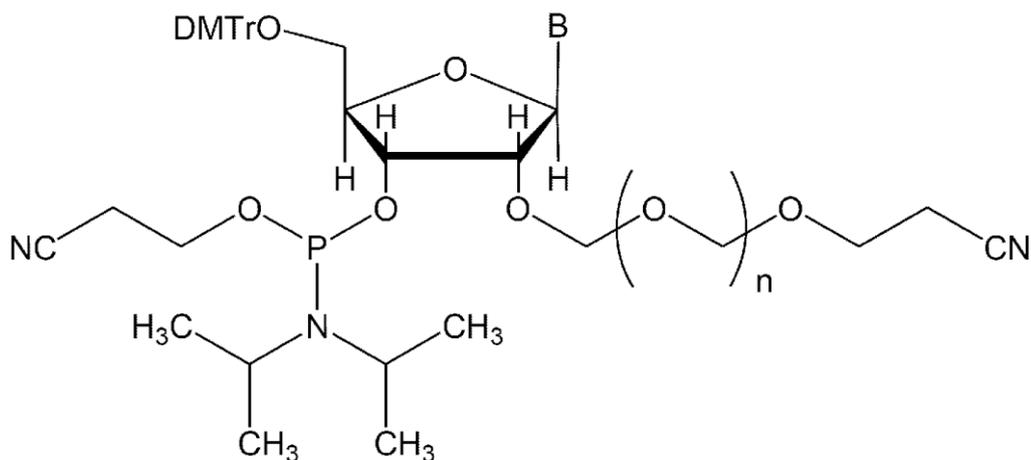
o R^{2a} y R^{2b} forman opcionalmente un anillo no aromático, junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, el anillo no aromático antes mencionado opcionalmente tiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, y opcionalmente tiene un sustituyente, y

- 15 R^{2c} es un átomo de hidrógeno, un grupo aceptor de electrones o cualquier sustituyente que pueda estar opcionalmente sustituido con un grupo aceptor de electrones [D²].

- En la fórmula química (2) antes mencionada, R^{2a} y R^{2b} son cada uno un átomo de hidrógeno, halógeno, un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada, un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alcoxialquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo aminoalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heterociclilalqueno de cadena lineal o ramificada, un grupo heterociclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heteroarilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo sililo, un grupo sililoxialquilo, un grupo mono-, di- o tri-alquilsililo, o un grupo mono-, di- o tri-alquilsililoxialquilo, que preferiblemente está sustituido o no sustituido adicionalmente con un grupo aceptor de electrones. Alternativamente, R^{2a} y R^{2b} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos, un anillo no aromático de 5 o 6 miembros, en el que el anillo no aromático antes mencionado puede o no tener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre además del átomo de nitrógeno antes mencionado, y puede o no tener adicionalmente un sustituyente.

- En la fórmula química (2) antes mencionada, más preferiblemente, R^{2a} y R^{2b} cada uno son un átomo de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alcoxialquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo aminoalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo heterociclilalqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 5 a 30 átomos de carbono, un

- grupo heterociclilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo heteroarilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo sililo, un grupo sililoxialquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo mono-, di- o tri-alquilsililo que tiene un número de carbonos de alquilo de 1 a 12, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y está sustituido con un grupo mono-, di- o tri-alquilsililoxi que tiene un número de carbonos de alquilo de 1 a 12, que puede adicionalmente estar sustituido o no sustituido con un grupo aceptor de electrones. Alternativamente, R^{2a} y R^{2b} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos, un anillo no aromático de 5 o 6 miembros. El anillo no aromático antes mencionado puede o no tener un átomo de nitrógeno, o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre además del átomo de nitrógeno antes mencionado, y puede o no tener adicionalmente un sustituyente.
- En la fórmula química (2) antes mencionada, más preferiblemente, R^{2a} y R^{2b} son cada uno un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, o un grupo t-butilo, o R^{2a} y R^{2b} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo piperidilo, un grupo morfolino, un grupo pirrolidilo, un grupo tiomorfolino, u otro grupo alicíclico que contiene nitrógeno. Más específicamente, por ejemplo, en la fórmula química (2) antes mencionada, -NR^{2a}R^{2b} es más preferiblemente un grupo diisopropilamino, un grupo dietilamino, un grupo etilmetilamino, un grupo pirrolidilo (particularmente, pirrolidin-1-il), un grupo piperidilo (particularmente, piperidin-1-ilo), un grupo morfolino (particularmente, morfolin-1-ilo), un grupo tiomorfolino (particularmente, tiomorfolin-1-ilo), o un grupo arilamino.
- En la fórmula química (2) antes mencionada, R^{2c} es un átomo de hidrógeno, halógeno, un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada, un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alcoxialquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo aminoalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heterociclilalquenilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heterociclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heteroarilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo sililo, un grupo sililoxialquilo, un grupo mono-, di- o tri-alquilsililo, o un grupo mono-, di- o tri-alquilsililoxialquilo, y adicional y preferiblemente, puede estar o no sustituido con un grupo aceptor de electrones [D²].
- En la fórmula química (2) antes mencionada, R^{2c} es un átomo de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquenilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alcoxialquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo aminoalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo heterociclilalquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo heterociclilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo heteroarilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo sililo, un grupo sililoxialquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo mono-, di- o tri-alquilsililo que tiene un número de carbonos de alquilo de 1 a 12, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y que está sustituido por un grupo mono-, di- o tri-alquilsililoxi que tiene un número de carbonos de alquilo del 1 al 12, y más preferiblemente puede estar o no sustituido adicionalmente con un grupo aceptor de electrones [D²].
- En la fórmula química (2) antes mencionada, R^{2c} es más preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido con un grupo aceptor de electrones [D²]. En la fórmula química (2) antes mencionada, R^{2c} es más preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y está sustituido con un grupo aceptor de electrones [D²].
- En la fórmula química (2) antes mencionada, el grupo aceptor de electrones [D²] antes mencionado para R^{2c} es preferiblemente un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo, halógeno, un grupo arilsulfonilo, un grupo trihalometilo, o un grupo trialquilamino. El grupo trihalometilo antes mencionado, es por ejemplo, un grupo triclorometilo, o un grupo trifluorometilo.
- En la fórmula química (2) antes mencionada, R^{2c} es particular y preferiblemente un grupo alquenilo o un grupo etinilo, o está sustituido con un grupo aceptor de electrones [D²], y forma, junto con [D²], un grupo cianoetilo.
- En el compuesto de glicósido, el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (1) antes mencionada es más preferiblemente un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (3).



(3)

En la fórmula química (3) antes mencionada,

B y n son tal como se define para la fórmula química (1) antes mencionada, y

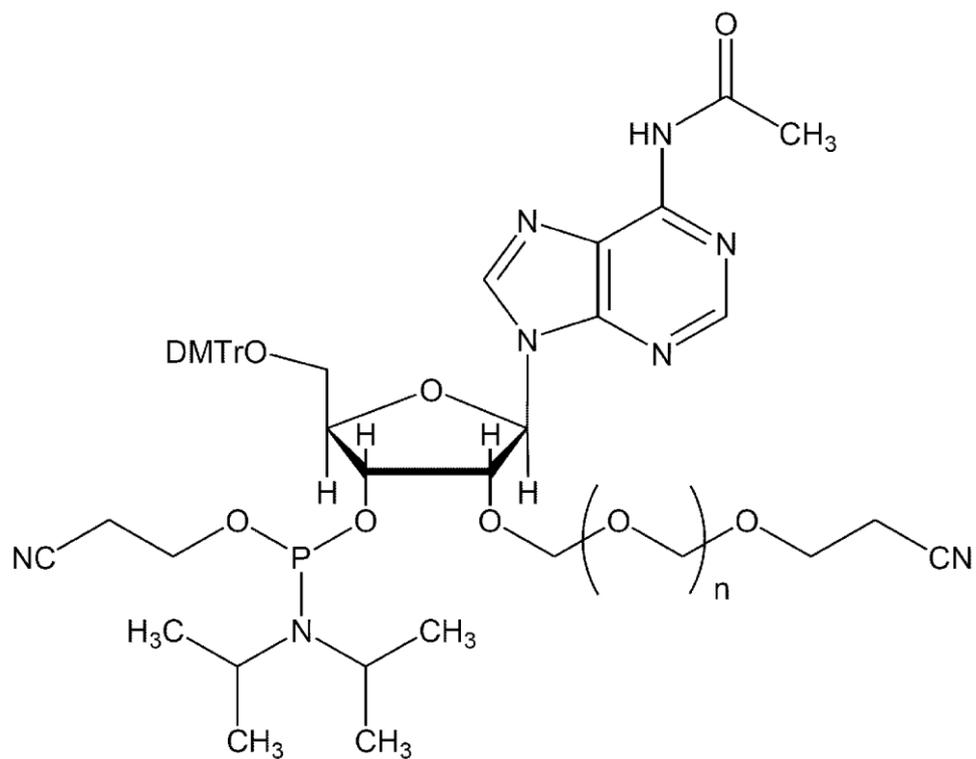
DMTr es un grupo 4,4'-dimetoxi(trifenilmetilo).

- 5 En el compuesto de glicósido, la base de ácido nucleico para B en la fórmula química (1) antes mencionada no está limitada particularmente, pero es preferiblemente un grupo atómico que tiene un esqueleto de base de ácido nucleico natural. La base de ácido nucleico natural antes mencionada puede o no tener un grupo protector. La base de ácido nucleico natural antes mencionada es más preferiblemente adenina, citosina, guanina, uracilo, timina, u otro anillo aromático que contiene nitrógeno. En la fórmula química (1) antes mencionada, B está unido más
- 10 preferiblemente al esqueleto de D-ribosa en la fórmula química (1) antes mencionada en el nitrógeno de la posición 9 de la adenina, el nitrógeno en la posición 1 de la citosina, el nitrógeno en la posición 9 de la guanina, el nitrógeno en la posición 1 de uracilo o el nitrógeno en la posición 1 de la timina. Además, como para la base de ácido nucleico de B, la base de ácido nucleico (por ejemplo, las bases nucleicas antes mencionadas tales como adenina, citosina, guanina, uracilo y timina) pueden estar substituidas o no substituidas por cualquier sustituyente. Los ejemplos de
- 15 sustituyente antes mencionados incluyen halógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo, un grupo arilalquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo monoalquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo carboxi, un grupo ciano y un grupo nitro. Estos sustituyentes pueden ser 0, 1 o plurales (por ejemplo, 2-3). Cuando son plurales, el tipo de los mismos puede ser uno o plural.

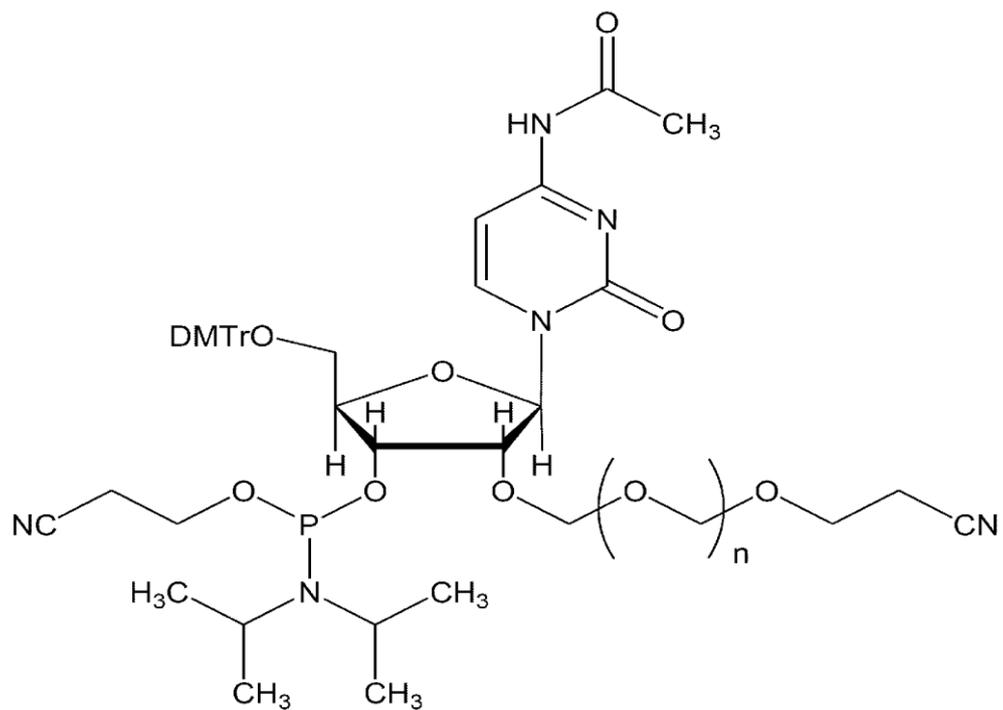
20 Tal como se mencionó anteriormente, B puede o no tener un grupo protector. Por ejemplo, cuando la base de ácido nucleico antes mencionada para B tiene un grupo amino (sustituyente amino) fuera del anillo (por ejemplo, la base de ácido nucleico antes mencionada es adenina, guanina, citosina), el grupo amino antes mencionado puede estar protegido por un grupo protector. El grupo protector de amino antes mencionado no está limitado particularmente, y por ejemplo, puede ser el mismo que el grupo protector, usado en la química de ácidos nucleicos conocida. Los ejemplos del grupo protector de amino antes mencionado incluyen un grupo acilo. Los ejemplos del grupo acilo antes mencionado incluyen un grupo benzoilo, grupo 4-metoxibenzoilo, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo fenilacetilo, grupo fenoxiacetilo, grupo 4-ter-butilfenoxiacetilo, y grupo 4-isopropilfenoxiacetilo. Además del grupo acilo, por ejemplo, un grupo (dimetilamino)metileno y similares.

25 En el compuesto de glicósido, el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (1) antes mencionada, es más preferiblemente un compuesto de glicósido representado por las siguientes fórmulas químicas (1A^{Ac}), (1C^{Ac}), (1G^{Pac}) o (1U).

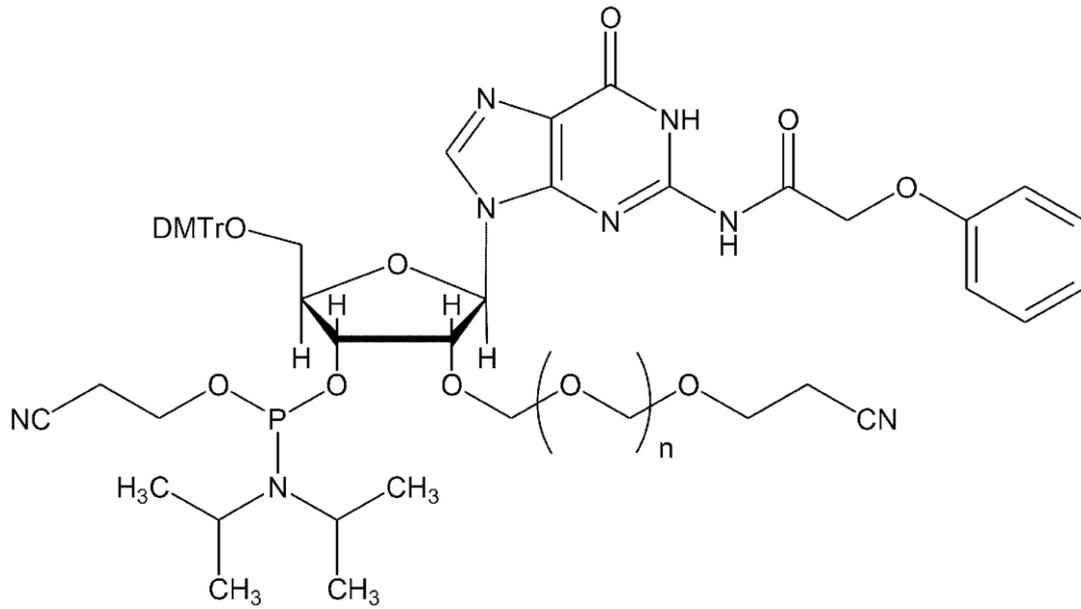
30



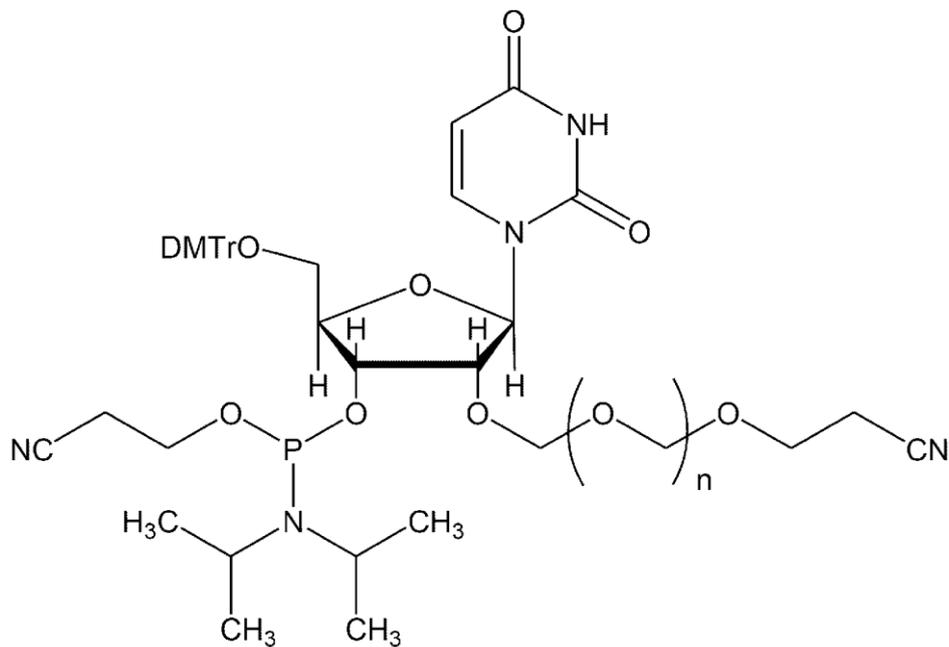
(1 A^{Λc})



(1 C^{Λc})



(1G^{Pac})



(1U)

En las fórmulas químicas (1A^{Ac}), (1C^{Ac}), (1G^{Pac}) y (1U) antes mencionadas, n son tal como se define para la fórmula química (1) antes mencionada.

- 5 En la fórmula química (1) antes mencionada, n=1 es particularmente preferible desde los aspectos de facilidad de síntesis.

10 Cuando un isómero tal como un enantiómero, tautómero o estereoisómero (por ejemplo, isómero geométrico, isómero conformacional e isómero óptico) están presentes en los nuevos compuestos proporcionados por la presente invención, tales como el éter de la presente invención (en lo sucesivo algunas veces se denominará simplemente "el compuesto de la presente invención"), todos los isómeros están incluidos en el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, aunque las fórmulas químicas que muestran los compuestos de glicósido de la

- presente invención (las fórmulas químicas (1), (2) y (3) antes mencionadas) se ilustran como si el esqueleto de azúcar de glicósido fuera D-ribosa, puede ser uno de sus enantiómeros, por ejemplo, L-ribosa. Cuando el compuesto de la presente invención puede formar una sal, dicha sal también está incluida en el compuesto de la presente invención. La sal antes mencionada del compuesto de la presente invención puede ser una sal de adición de ácido o una sal de adición de base. Además, el ácido que forma la sal de adición antes mencionada puede ser un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y una base que forma la sal de adición de base antes mencionada puede ser una base inorgánica o una base orgánica. Aunque el ácido inorgánico antes mencionado no está particularmente limitado, se pueden mencionar por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido hipofluoroso, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso, ácido hipoyodoso, ácido fluoroso, ácido cloroso, ácido bromoso, ácido yodoso, ácido de flúor, ácido de cloro, ácido de bromo, ácido de yodo, ácido perfluórico, ácido perclórico, ácido perbromico, ácido peryódico. Aunque el ácido orgánico antes mencionado no está particularmente limitado, se pueden mencionar por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromobenzenosulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético. Aunque la base inorgánica antes mencionada no está particularmente limitada, se puede mencionar por ejemplo hidróxido de amonio, hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, carbonato e hidrogenocarbonatos, y más específicamente, se pueden mencionar por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de calcio y carbonato de calcio. La base orgánica antes mencionada no está particularmente limitada, y se pueden mencionar por ejemplo, etanolamina, trietilamina y tris(hidroxi metil)aminometano. El método de producción de estas sales no está particularmente limitado, y se pueden producir mediante, por ejemplo, un método que incluye agregar en forma apropiada el ácido o base antes mencionada a la molécula conectada por un aceptor donador de electrones antes mencionado, por medio de un método conocido. Cuando está presente un isómero en el sustituyente, se puede usar cualquier isómero. Por ejemplo, el "grupo naftilo" puede ser un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo, y el "grupo propilo" puede ser un grupo n-propilo o un grupo isopropilo.
- En la presente invención, el término "alquilo" incluye por ejemplo, alquilo lineal o ramificado. El número de carbonos del alquilo antes mencionado no está particularmente limitado, y es por ejemplo 1-30, preferiblemente 1-12, 1-6 o 1-4. Los ejemplos de alquilo antes mencionado incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo. Preferiblemente, por ejemplo, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo. Lo mismo se aplica para un grupo que contiene un grupo alquilo en la estructura (grupo alquilamino, grupo alcoxi), y un grupo inducido a partir de un grupo alquilo (grupo haloalquilo, grupo hidroxialquilo, grupo aminoalquilo, grupo alcanilo).
- En la presente invención, "alquenilo" incluye por ejemplo, alquenilo lineal o ramificado. El alquenilo antes mencionado, es por ejemplo, el alquilo antes mencionado que contiene uno o varios enlaces dobles. El número de carbonos del alquenilo antes mencionado no está particularmente limitado, y por ejemplo, es el mismo que el del alquilo antes mencionado y preferiblemente 2-12 o 2-8. Los ejemplos del alquenilo antes mencionado incluyen vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo.
- En la presente invención, "alquinilo" incluye por ejemplo alquinilo lineal o ramificado. El alquinilo antes mencionado es por ejemplo, el alquilo antes mencionado que contiene un enlace triple o varios enlaces triples. El número de carbonos del alquinilo antes mencionado no está particularmente limitado, y es por ejemplo el mismo que el del alquinilo antes mencionado y preferiblemente 2-12 o 2-8. Los ejemplos del alquinilo antes mencionado incluyen etinilo, propinilo, butinilo. El alquinilo antes mencionado puede tener además, por ejemplo, uno o más enlaces dobles.
- En la presente invención, "arilo" incluye, por ejemplo, un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico y un grupo de hidrocarburo aromático policíclico. Los ejemplos del grupo de hidrocarburo aromático monocíclico incluyen fenilo. Los ejemplos del grupo de hidrocarburo aromático policíclico incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo, 9-fenantrilo. Preferiblemente, por ejemplo, se pueden mencionar fenilo, naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo.
- En la presente invención, "heteroarilo" incluye por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático monocíclico, y un grupo heterocíclico aromático condensado. Los ejemplos del heteroarilo antes mencionado incluyen furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 5-tetrazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), tiadiazolilo, isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), furazanilo (por ejemplo, 3-furazanilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), benzofurilo (por ejemplo, 2-benzo[b]furilo, -benzo[b]furilo, 4-benzo[b]furilo, 5-benzo[b]furilo, 6-benzo[b]furilo, 7-benzo[b]furilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 4-benzo[b]tienilo, 5-benzo[b]tienilo, 6-benzo[b]tienilo, 7-benzo[b]tienilo), bencimidazolilo (por ejemplo, 1-

bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo), dibenzofurilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo), cinolinilo (por ejemplo, 3-cinolinilo, 4-cinolinilo, 5-cinolinilo, 6-cinolinilo, 7-cinolinilo, 8-cinolinilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo), quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), ftalazinilo (por ejemplo, 1-ftalazinilo, 5-ftalazinilo, 6-ftalazinilo), isoquinolilo (por ejemplo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), purilo, pteridinilo (por ejemplo, 2-pteridinilo, 4-pteridinilo, 6-pteridinilo, 7-pteridinilo), carbazolilo, fenantridinilo, acridinilo (por ejemplo, 1-acridinilo, 2-acridinilo, 3-acridinilo, 4-acridinilo, 9-acridinilo), indolilo (por ejemplo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), isoindolilo, fenazinilo (por ejemplo, 1-fenazinilo, 2-fenazinilo) o fenotiazinilo (por ejemplo, 1-fenotiazinilo, 2-fenotiazinilo, 3-fenotiazinilo, 4-fenotiazinilo).

En la presente invención, "cicloalquilo" es, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado saturado cíclico, y el número de carbonos no está limitado particularmente, y es por ejemplo 3-24 o 3-15. Los ejemplos del cicloalquilo antes mencionado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, un grupo hidrocarbonado cíclico puenteado, grupo espirohidrocarbonado, preferiblemente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, grupo hidrocarbonado cíclico puenteado.

En la presente invención, el "grupo hidrocarbonado cíclico puenteado" es por ejemplo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y biciclo[3.2.1]octilo, triciclo[2.2.1.0]heptilo, biciclo[3.3.1]nonano, 1-adamantilo, 2-adamantilo.

En la presente invención, el "grupo espirohidrocarbonado" es por ejemplo, espiro[3.4]octilo.

En la presente invención, "cicloalqueno" incluye por ejemplo, un grupo hidrocarbonado alifático insaturado cíclico, y el número de carbonos es, por ejemplo, 3-24 o 3-7. Los ejemplos del grupo antes mencionado incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, preferiblemente, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo. El cicloalqueno incluye, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado cíclico puenteado y un grupo espirohidrocarbonado que tiene un enlace insaturado en el anillo.

En la presente invención, "arilalquilo" es, por ejemplo, bencilo, 2-fenetilo, naftalenilmetilo, "cicloalquilalquilo" o "ciclilalquilo" es, por ejemplo, ciclohexilmetilo, adamantilmetilo, y "hidroxialquilo" es, por ejemplo, hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

En la presente invención, "alcoxi" incluye por ejemplo, el grupo alquil-O- antes mencionado y se pueden mencionar por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, y "alcoxialquilo" es, por ejemplo, metoximetilo o similares, y "aminoalquilo" es, por ejemplo, 2-aminoetilo.

En la presente invención, "ciclilo" es cualquier grupo atómico cíclico y es preferiblemente un sustituyente cíclico saturado o insaturado, no aromático. El número de carbonos del mismo no está particularmente limitado y es, por ejemplo, 3-24.

En la presente invención, "heterociclilo" es, por ejemplo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, pirrolidinona, 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, imidazolidinona, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, piperidinona, piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, piperazinona, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, morfolino, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo.

En la presente invención, "heterociclilalquilo" incluye, por ejemplo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, "heterociclilalqueno" incluye, por ejemplo, 2-piperidiniletlenilo, y "heteroarilalquilo" incluye, por ejemplo, piridilmetilo, quinolin-3-ilmetilo.

En la presente invención, "sililo" incluye un grupo representado por la fórmula R_3Si- , en la que R se selecciona independientemente de alquilo, arilo y cicloalquilo antes mencionados, y por ejemplo, se puede mencionar un grupo trimetilsililo, un grupo ter-butildimetilsililo. El "sililoxi" es, por ejemplo, un grupo trimetilsililoxi, y "sililoxialquilo" es, por ejemplo, trimetilsililoximetilo.

En la presente invención, "alquileo" es, por ejemplo, metileno, etileno, propileno o similares.

En la presente invención, "acilo" no está particularmente limitado y se pueden mencionar por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, ciclohexanoilo, benzoilo, etoxicarbonilo. Lo mismo se aplica a un grupo que contiene un grupo acilo en la estructura (grupo aciloxi, grupo alcanoiloxi). En la presente invención, además, el número de carbonos del grupo acilo contiene carbono de carbonilo, y por ejemplo, un grupo alcanoil (grupo acilo) que tiene un número de carbonos de 1 significa un grupo formilo).

En la presente invención, "halógeno" se refiere a cualquier elemento de halógeno, que es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo.

En la presente invención, "perfluoroalquilo" no está limitado particularmente, y se puede mencionar, por ejemplo, un grupo perfluoroalquilo inducido de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-30 átomos de carbono. El "perfluoroalquilo" antes mencionado es más específicamente, por ejemplo, un grupo perfluoroalquilo inducido a partir de un grupo tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, icosilo. Lo mismo se aplica a un grupo que contiene un grupo perfluoroalquilo en la estructura (grupo perfluoroalquilsulfonilo, grupo perfluoroacilo, etc.).

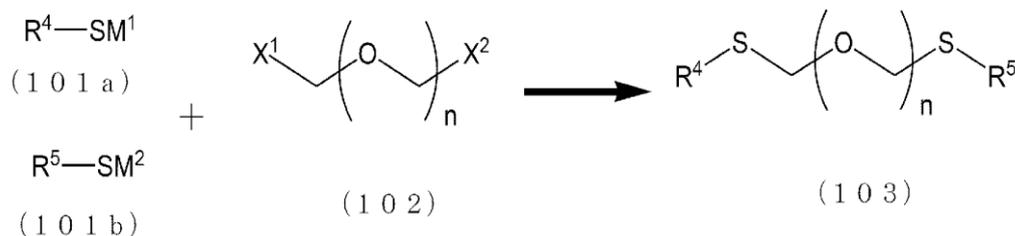
En la presente invención, los diversos grupos antes mencionados están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos del sustituyente antes mencionado incluyen hidroxilo, carboxilo, halógeno, haluro de alquilo (por ejemplo, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CCl_3), nitro, nitroso, ciano, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo), alqueno (por ejemplo, vinilo), alquino (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, adamantilo), cicloalquilalquilo (por ejemplo, ciclohexilmetilo, adamantilmetilo), cicloalqueno (por ejemplo, ciclopropeno), arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo), arilalquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, furilo), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), heterociclo (por ejemplo, piperidilo), heterociclalquilo (por ejemplo, morfolilmetilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi), alcoxi halogenado (por ejemplo, OCF_3), alqueno (por ejemplo, vinilo, alilo), alquilo (por ejemplo, fenilo), alquilo (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (por ejemplo, acetilamino, benzoilamino), arilalquilamino (por ejemplo, bencilamino, tritilamino), hidroxiamino, alquilaminoalquilo (por ejemplo, dietilaminometilo), sulfamilo, oxo.

En la presente invención, cuando los diversos grupos antes mencionados son heteroanillos o contienen un heteroanillo, el "número de carbonos" también incluye el número de heteroátomos que constituyen el heteroanillo antes mencionado.

2. Método de producción de tioéter

El primer método de producción de tioéter es, como se mencionó anteriormente, un método para producir tioéter representado por la siguiente fórmula química (103), mediante una reacción de acoplamiento del tiol o tioalcoxido representado por las siguientes fórmulas químicas (101a) y (101b), con un haluro representado por la siguiente fórmula química (102).

Esquema 1



En las fórmulas químicas (101a), (101b) y (103) antes mencionadas,

R^4 y R^5 son cada uno un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo ciclalquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxialquilo de cadena lineal o ramificada, que pueden ser iguales o diferentes,

en las fórmulas químicas (101a) y (101b) antes mencionadas,

M^1 y M^2 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un metal,

en las fórmulas químicas (102) y (103) antes mencionadas,

n es un número entero positivo, y

en la fórmula química (102) antes mencionada,

X^1 y X^2 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es halógeno.

El compuesto de tioéter representado por la fórmula química (103) antes mencionada se puede usar, por ejemplo, como un intermedio útil para la síntesis de productos farmacéuticos. En los métodos de síntesis convencionales, el compuesto de tioéter (103) se puede obtener únicamente con bajo rendimiento. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto un método capaz de sintetizar el mismo con un alto rendimiento, y han inventado el primer y el segundo método de producción de tioéter. El método de producción de tioéter puede obtener, por

ejemplo, un compuesto de tioéter (103) con un alto rendimiento no menor del 70% con relación al haluro (102), tal como se muestra en el Ejemplo 1 mencionado a continuación.

En las fórmulas químicas (101a), (101b) y (103) antes mencionadas, R⁴ y R⁵ son cada uno un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 30 átomos de carbono, y pueden ser preferiblemente iguales o diferentes. Además, en las fórmulas químicas (101a), (101b) y (103) antes mencionadas, R⁴ y R⁵ son particular y preferiblemente grupos metilo.

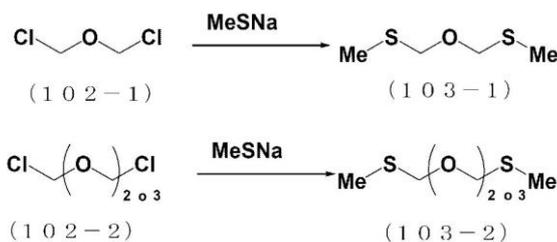
Aunque tanto M¹ como M² no están particularmente limitados, por ejemplo, se puede mencionar un átomo de hidrógeno, metal alcalino, metal alcalinotérreo, metal de transición, y se prefieren el átomo de hidrógeno, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, zinc, hierro, cobre, itrio y bismuto. Cuando M¹ y M² son metales, la valencia de los mismos puede ser cualquiera. Además, aunque el número de átomos de M¹ y M² está indicado como 1:1 respecto al número de moléculas del tiol en las fórmulas químicas (101a) y (101b) antes mencionadas, no está limitado a esto. Por ejemplo, cuando M¹ o M² es un ion de valencia x (x es un número entero positivo), el número de átomos de M¹ o M² puede ser 1/x con relación al número de moléculas del tiol en la fórmula química (101a) o (101b) antes mencionada. Aunque los tioalcóxidos representado por (101a) y (101b) pueden ser diferentes entre sí, preferiblemente son iguales, dado que es conveniente y preferible para la síntesis de (103).

En la fórmula química (102) antes mencionada, n no está particularmente limitado; es por ejemplo de 1 a 30, preferiblemente de 1 a 20.

Las condiciones de la reacción de acoplamiento de los tioalcóxidos representados por las fórmulas químicas (101a) y (101b) antes mencionadas, y el haluro representado por la fórmula química (102) antes mencionada, no están particularmente limitadas. Aunque el disolvente de reacción para la reacción de acoplamiento antes mencionada no está particularmente limitada, por ejemplo, se pueden mencionar cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, éteres tales como éter dietílico, THF (tetrahidrofurano), dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo. Aunque el tiempo de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada no está particularmente limitado, es por ejemplo, de 30 minutos a 4 horas, preferiblemente de 30 minutos a 2 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 1 hora. Aunque la temperatura de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada está particularmente limitada, es por ejemplo, de 15 a 40°C, preferiblemente, de 15 a 37°C, más preferiblemente de 20 a 37°C. También, la concentración de los tioalcóxidos representados por las fórmulas químicas (101a) y (101b) antes mencionadas, y el haluro representado por la fórmula química (102) antes mencionada no está particularmente limitada, y se pueden determinar de forma apropiada. La relación de la cantidad de sustancia de los tioalcóxidos representados por las fórmulas químicas (101a) y (101b) antes mencionadas, y el haluro representado por la fórmula química (102) antes mencionada está particularmente limitada, y puede ser por ejemplo, una relación de mezcla estequiométrica o cualquier otra relación. El número de moles de los tioalcóxidos representados por las fórmulas químicas (101a) y (101b) antes mencionadas, es por ejemplo, de 1 a 10 veces, preferiblemente de 2 a 7 veces, más preferiblemente de 3 a 5 veces más que el número de moles del haluro representado por la fórmula química (102) antes mencionada. Las condiciones de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada se pueden determinar en forma apropiada, por ejemplo, haciendo referencia a las condiciones de una reacción de acoplamiento conocida de tioalcóxido y haluro, o por referencia al Ejemplo 1 mencionado a continuación. Los ejemplos del documento de referencia para las reacciones conocidas, incluyen los documentos de referencia descritos en el Ejemplo 1 mencionado a continuación.

Los ejemplos de la reacción de acoplamiento antes mencionada incluyen las reacciones del siguiente Esquema 1-2. La reacción del panel superior del siguiente Esquema 1-2, es la misma que la reacción del Ejemplo 1 mencionada a continuación.

Esquema 1-2



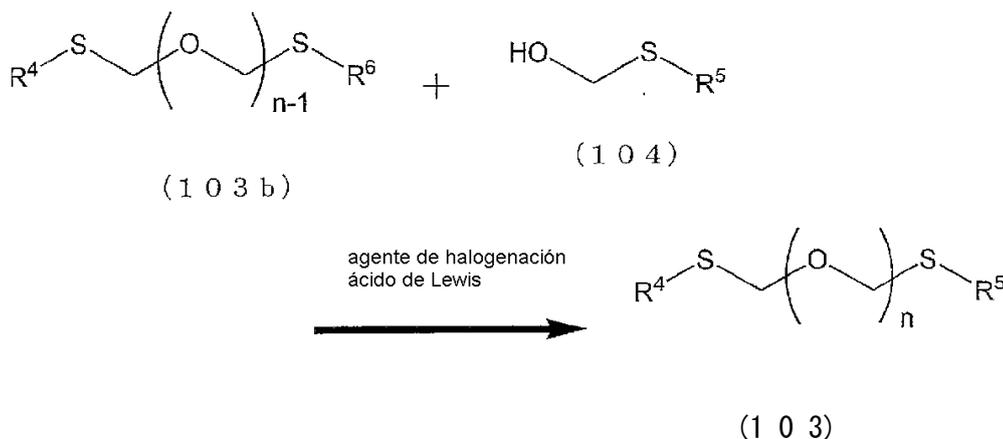
El método de producción del haluro representado por la fórmula química (102) antes mencionada, no está

particularmente limitado tampoco. Por ejemplo, cuando se puede obtener un producto comercialmente disponible del haluro antes mencionado, se puede usar directamente. Por ejemplo, el compuesto (102-2) en el Esquema 1-2 antes mencionado está comercialmente disponible en Aurora Fine Chemicals LLC (US). El compuesto (102-2) antes mencionado también se puede sintetizar según, por ejemplo, el método de Head, Frank S. H., Journal of the Chemical Society, Feb., 1012-15, 1965. Además, el haluro representado por la fórmula química (102) antes mencionada, también se puede producir, por ejemplo, hidrolizando para-formaldehído con ácido halhídrico. Aunque el disolvente de reacción para la hidrólisis antes mencionada no está particularmente limitado, por ejemplo, se prefiere agua. Por ejemplo, se puede agregar adicionalmente ácido sulfónico halogenado a una disolución acuosa gruesa del ácido hidrohálico antes mencionado, y la hidrólisis antes mencionada puede llevarse a cabo en el sistema. Aunque el tiempo de reacción de la hidrólisis antes mencionada no está particularmente limitado, es por ejemplo 1 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas, más preferiblemente 2 a 6 horas. Aunque la temperatura de reacción de la hidrólisis antes mencionada no está particularmente limitada, es por ejemplo, de -20 a 35°C, preferiblemente de -10 a 30°C, más preferiblemente de -5 a 25°C. La concentración, relación de cantidad de sustancia de las sustancias de reacción respectivas no están particularmente limitadas, y se pueden determinar en forma apropiada. Las condiciones de reacción de la hidrólisis antes mencionada se pueden determinar en forma apropiada, por ejemplo, haciendo referencia a las condiciones de la hidrólisis conocida de para-formaldehído, o por referencia al Ejemplo 1 mencionado a continuación. Por ejemplo, el compuesto (102-1) en el Esquema 1-2 antes mencionado, es el mismo compuesto que el compuesto (1002) en el Ejemplo 1 mencionado a continuación, y se puede producir según el Ejemplo 1. Los ejemplos de los documentos de referencia de reacciones conocidas incluyen los documentos de referencia descritos en el Ejemplo 1 mencionado a continuación.

Posteriormente, el segundo método de producción del tioéter es, tal como se menciona anteriormente, un método para producir tioéter representado por la siguiente fórmula química (103) por medio de una reacción de acoplamiento del tioéter representado por la siguiente fórmula química (103b) y el alcohol representado por la siguiente fórmula química (104) en la presencia de un agente de halogenación y un ácido de Lewis.

25

Esquema 2



En las fórmulas químicas (103b), (104) y (103) antes mencionadas,

R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada, que pueden ser iguales o diferentes, y

en las fórmulas químicas (103b) y (103) antes mencionadas,

n es un número entero con un valor de dos o más.

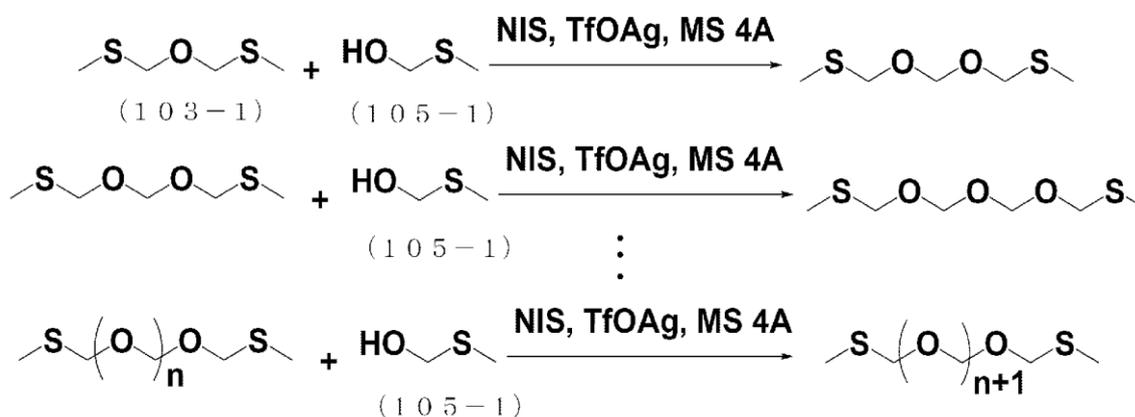
En las fórmulas químicas (103b), (104) y (103) antes mencionadas, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquenilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, y pueden ser preferiblemente iguales o diferentes. En las fórmulas químicas (103b), (104) y (103) antes mencionadas, R⁴, R⁵ y R⁶ son particular y preferiblemente grupos metilo.

En el segundo método de producción del tioéter en la presente invención, el agente de halogenación antes mencionado no está particularmente limitado, aunque preferiblemente es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, yodo, bromo y cloro. Asimismo, el ácido de Lewis antes mencionado no está particularmente limitado, aunque preferiblemente es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido perfluoroalquilcarboxílico, ácido perfluoroalquilsulfónico, ácido alquilsulfónico y una de sus sales. El ácido de Lewis antes mencionado es particular y preferiblemente una sal de plata de ácido trifluorometanosulfónico. Además, en el segundo método de producción del tioéter, la reacción de acoplamiento antes mencionada se realiza preferiblemente en la presencia conjunta de tamiz molecular.

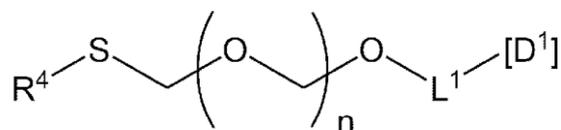
En el segundo método de producción del tioéter, las condiciones de la reacción de acoplamiento del tioéter representado por la fórmula química (103b) antes mencionada y el alcohol representado por la fórmula química (104) antes mencionada no están particularmente limitadas. Aunque el disolvente de reacción para la reacción de acoplamiento antes mencionada no está particularmente limitado, por ejemplo, se pueden mencionar cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, acetofenona, éteres, tales como éter dietílico, THF (tetrahidrofurano), dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo etc.,. Aunque el tiempo de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada no está particularmente limitado, es por ejemplo, de 1 a 12 horas, preferiblemente de 1 a 8 horas, más preferiblemente de 1 a 4 horas. Aunque la temperatura de la reacción de acoplamiento antes mencionada no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de -75 a 0°C, preferiblemente de -60 a -10°C, más preferiblemente de -50 a -40°C. Las concentraciones del tioéter representado por la fórmula química (103b) antes mencionada y el alcohol representado por la fórmula química (104) antes mencionada no están particularmente limitadas, y se pueden determinar de forma apropiada. La relación de la cantidad de substancia de tioéter representado por la fórmula química (103b) antes mencionada y el alcohol representado por la fórmula química (104) antes mencionada no está particularmente limitada y puede ser, por ejemplo, una relación de mezcla estequiométrica o cualquier otra relación. La cantidad de otra substancia de reacción a usar no está particularmente limitada. El número de moles del tioéter representado por la fórmula química (103b) antes mencionada es, por ejemplo, de 0,5 a 2 veces, preferiblemente de 0,5 a 1 veces, más preferiblemente 0,5 veces más, con relación al del alcohol representado por la fórmula química (104) antes mencionada. El número de moles del agente de halogenación antes mencionado es, por ejemplo, de 1 a 2 veces, preferiblemente de 1 a 1,5 veces, más preferiblemente 1,2 veces más, con relación al alcohol representado por la fórmula química (104) antes mencionada. El número de moles del ácido de Lewis antes mencionado es, por ejemplo, de 0,005 a 0,05 veces, preferiblemente de 0,01 a 0,025 veces, más preferiblemente 0,015 veces más, con relación al alcohol representado por la fórmula química (104) antes mencionada. Aunque la cantidad del tamiz molecular a usar no está particularmente limitada, se usa preferiblemente en exceso frente a cada substancia de reacción antes mencionada. Las condiciones de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada se pueden determinar en forma apropiada haciendo referencia, por ejemplo, a las condiciones de una reacción de acoplamiento conocida de tioéter y alcohol,. Los ejemplos del documento de referencia de la conocida reacción de acoplamiento de tioéter y alcohol incluyen la Solicitud de Patente Europea (1995), EP 639577 A1.

En el segundo método de producción del tioéter, los ejemplos de la reacción de acoplamiento antes mencionada de tioéter y alcohol incluyen la reacción mostrada en el siguiente Esquema 2-2. De esta forma, la longitud de cadena del tioéter se puede extender secuencialmente. En el siguiente Esquema 2-2, "NIS" es N-yodosuccinimida, "TfOAg" es una sal de plata del ácido trifluorometanosulfónico, y "MS" es un tamiz molecular. El compuesto (105-1) se puede sintetizar haciendo referencia, por ejemplo, a Synthetic Communications, 16(13), 1607-10; 1986, o se puede obtener un producto comercialmente disponible.

Esquema 2-2



El éter de la presente invención, tal como se menciona anteriormente, es un éter representado por la siguiente fórmula química (106), uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.



(106)

5 En la fórmula química (106) antes mencionada, R^4 es preferible un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alquenoilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo alquinoilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquenoilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 30 átomos de carbono.

n es 1,

L^1 es un grupo etileno ($-CH_2CH_2-$), y

$[D^1]$ es un grupo ciano.

15 En la fórmula química antes mencionada (106), R^4 es particular y preferiblemente un grupo metilo.

El éter representado por la fórmula química (106) antes mencionada de la presente invención está preferiblemente como un intermedio de síntesis para el compuesto de glicósido antes mencionado de la presente invención. Sin embargo, el éter de la presente invención no está limitado al mismo y se puede usar para cualquier uso.

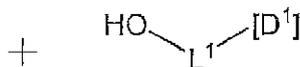
4. Método de producción de éter

20 Aunque el método de producción del éter representado por la fórmula química (106) antes mencionada de la presente invención no está particularmente limitado, es preferible el método de producción del éter de la presente invención antes mencionado. El método de producción del éter de la presente invención es, tal como se mencionó anteriormente, un método para producir el éter representado por la fórmula química (106) antes mencionada de la presente invención por medio de una reacción de acoplamiento del tioéter representado por la siguiente fórmula química (103) y el alcohol representado por la siguiente fórmula química (105) en presencia de un agente de halogenación y un ácido de Lewis.

Esquema 3

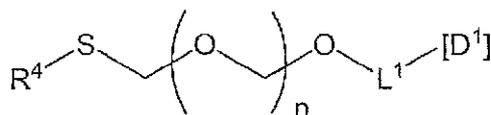


(103)



(105)

agente de halogenación
ácido de Lewis



(106)

En las fórmulas químicas (103) y (105) antes mencionadas,

R⁴ es tal como se define en la fórmula química (106) antes mencionada,

R⁵ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 4 a 30 átomos de carbono, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 30 átomos de carbono, que puede ser el mismo o diferente de R⁴,

en la fórmula química (103) antes mencionada,

n es tal como se define para la fórmula química (106) antes mencionada, y

en la fórmula química (105) antes mencionada,

L¹ y [D¹] son tal como se define para la fórmula química (106) antes mencionada.

En la fórmula química (103) antes mencionada, de modo particularmente preferido R⁵ es un grupo metilo.

En el método de producción del éter de la presente invención, el agente de halogenación antes mencionado no está particularmente limitado, y es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, yodo, bromo y cloro. Asimismo, el ácido de Lewis antes mencionado no está particularmente limitado, pero es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido perfluoroalquilcarboxílico, ácido perfluoroalquilsulfónico, ácido alquilsulfónico y una de sus sales. El ácido de Lewis antes mencionado es particular y preferiblemente una sal de plata de ácido trifluorometanosulfónico. Además, en el segundo método de producción del tioéter en la presente invención, la reacción de acoplamiento antes mencionada se realiza preferiblemente en presencia simultánea de tamiz molecular.

En el método de producción del éter de la presente invención, las condiciones de la reacción de acoplamiento del tioéter representado por la fórmula química (103) antes mencionada y el alcohol representado por la fórmula química (105) antes mencionada no están particularmente limitadas. Aunque el disolvente de reacción para la reacción de acoplamiento antes mencionada no está particularmente limitado, por ejemplo, se pueden mencionar cetonas, tales como acetona, metil-etil-cetona, acetofenona, éteres tales como éter dietílico, THF (tetrahidrofurano), dioxano y similares, nitrilos tales como acetonitrilo. Aunque el tiempo de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada, no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 1 a 12 horas, preferiblemente de 1 a 8 horas, más preferiblemente de 1 a 4 horas. Aunque la temperatura de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de -75 a 0°C, preferiblemente de -60 a -10°C, más preferiblemente de -50 a -40°C. La concentración del tioéter representado por la fórmula química (103) antes mencionada y del alcohol representado por la fórmula química (105) antes mencionada no está particularmente limitada, y se puede determinar en forma apropiada. La relación de la cantidad de sustancia del tioéter representado por la fórmula química (103) antes mencionada y del alcohol representado por la fórmula química (105) antes mencionada no está particularmente limitada y puede ser, por ejemplo, una relación de mezcla estequiométrica o cualquier otra relación. Además, la cantidad de otra sustancia de reacción a usar no está particularmente limitada. El número de moles del tioéter representado por la fórmula química (103) antes mencionada es, por ejemplo, de 0,5 a 2 veces, preferiblemente de 0,5 a 1 veces, más preferiblemente 0,5 veces más con relación al alcohol representado por la fórmula química (105) antes mencionada. El número de moles del agente de halogenación antes mencionado es, por ejemplo, de 1 a 2 veces, preferiblemente de 1 a 1,5 veces, más preferiblemente 1,2 veces con relación al alcohol representado por la fórmula química (105) antes mencionada. El número de moles del ácido de Lewis antes mencionado es, por ejemplo, de 0,005 a 0,05 veces, preferiblemente de 0,01 a 0,025 veces, más preferiblemente 0,015 veces con relación al alcohol representado por la fórmula química (105) antes mencionada. Aunque la cantidad del tamiz molecular a usar no está particularmente limitada, se usa preferiblemente en exceso frente a cada una de las sustancias de reacción antes mencionadas. Las condiciones de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada se pueden determinar de forma apropiada haciendo referencia, por ejemplo, a las condiciones de una conocida reacción de acoplamiento de tioéter y alcohol, o por referencia al Ejemplo 1 mencionado a continuación. Como ejemplo de documento de referencia para la conocida reacción de acoplamiento de tioéter y alcohol se incluye la Solicitud de Patente Europea (1995), EP 639577 A1.

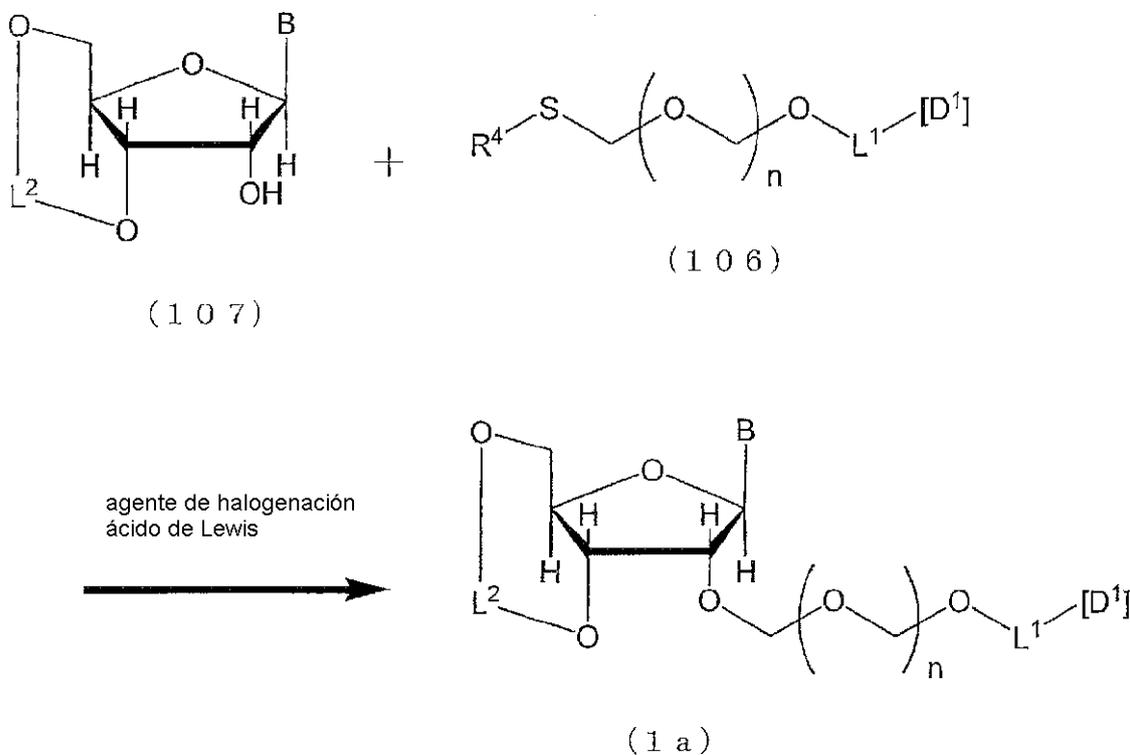
En el método de producción del éter de la presente invención, el método de producción del tioéter representado por la fórmula química (103) antes mencionada no está particularmente limitado, y es preferiblemente el primer o segundo método de producción del tioéter descrito aquí anteriormente. Esto es, el método de producción del éter representado por la fórmula química (106) de la presente invención antes mencionada preferiblemente incluye adicionalmente una etapa para producir el tioéter representado por la fórmula química (103) antes mencionada según el primer o segundo método de producción del tioéter descrito anteriormente.

5. Método de producción de compuesto de glicósido

El método de producción del compuesto de glicósido no está particularmente limitado y se puede realizar de forma apropiada haciendo referencia, por ejemplo, a un conocido método de producción de glicósido (amidita ACE). Por ejemplo, se puede hacer referencia al método de producción descrito en Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, unidad 2.16.1-2.16.31 (2009).

El glicósido se produce preferiblemente, por ejemplo, por medio del método de producción antes mencionado (método de producción del compuesto de glicósido). El método de producción antes mencionado (método de producción del compuesto de glicósido) incluye, como se mencionó anteriormente, una etapa de acoplamiento que incluye una reacción de acoplamiento de un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (107) y un éter representado por la siguiente fórmula química (106), en presencia de un agente de halogenación y un ácido de Lewis para dar un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1a). El compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1a) es un compuesto de glicósido en el que R¹ y R² en la fórmula química (1) antes mencionada en conjunto, forman un grupo atómico representado por las fórmulas químicas (R¹R²A) o (R¹R²B) antes mencionadas.

Esquema 4



En las fórmulas químicas (107) y (1a) antes mencionadas,

L² es un grupo atómico representado por la fórmula química (R¹R²A) o (R¹R²B) antes mencionada,

B es tal como se define para la fórmula química (1) antes mencionada,

20 en la fórmula química (106) antes mencionada,

R⁴ es un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxialquilo de cadena lineal o ramificada, y,

25 en las fórmulas químicas (106) y (1a) antes mencionadas y (1a),

L¹, n y [D¹] son tal como se define en la fórmula química (1) antes mencionada.

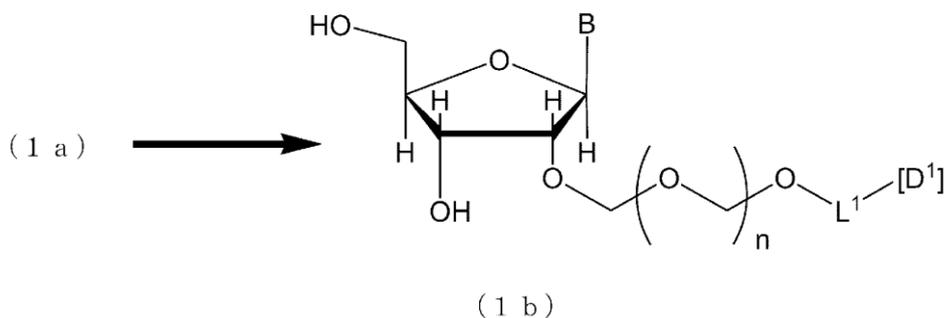
El método para obtener el glicósido representado por la fórmula química (107) antes mencionada, no está particularmente limitado y se puede obtener, por ejemplo, como un producto comercialmente disponible o se puede

producir por medio de un método conocido. En la reacción de acoplamiento antes mencionada (el Esquema 4 antes mencionado), el agente de halogenación antes mencionado no está particularmente limitado, aunque es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, yodo, bromo y cloro. Además, el ácido de Lewis antes mencionado, no está particularmente limitado, aunque es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido perfluoroalquilcarboxílico, ácido perfluoroalquilsulfónico, ácido alquilsulfónico y una de sus sales. El ácido de Lewis antes mencionado es particular y preferiblemente ácido trifluorometanosulfónico o una de sus sales.

En el método de producción del compuesto de glicósido, las condiciones de la reacción de acoplamiento del tioéter representado por la fórmula química (107) antes mencionada y el éter representado por la fórmula química (106) antes mencionada están particularmente limitadas. Aunque el disolvente de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada no está particularmente limitado, se pueden mencionar por ejemplo, cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, acetofenona, éteres tales como éter dietílico, THF (tetrahidrofurano), dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo. Aunque el tiempo de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 1 a 12 horas, preferiblemente de 1 a 8 horas, más preferiblemente de 1 a 4 horas. Aunque la temperatura de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada no está particularmente limitada, es por ejemplo de -75 a 0°C, preferiblemente de -60 a -10°C, más preferiblemente de -50 a -40°C. La concentración del compuesto de glicósido representado por la fórmula química (107) antes mencionada y el éter representado por la fórmula química (106) antes mencionada no está particularmente limitada, y se puede determinar en forma apropiada. La relación de la cantidad de substancia del compuesto de glicósido representado por la fórmula química (107) antes mencionada y el éter representado por la fórmula química (106) antes mencionada, no está particularmente limitada y puede ser, por ejemplo, una relación de mezcla estequiométrica o cualquier otra relación. Además, la cantidad de otra substancia de reacción a usar no está particularmente limitada. El número de moles del compuesto de glicósido representado por la fórmula química (107) antes mencionada, es, por ejemplo, de 1 a 5 veces, preferiblemente de 1 a 3 veces, más preferiblemente de 1 a 1,5 veces con relación al del éter representado por la fórmula química (106) antes mencionada. El número de moles del agente de halogenación antes mencionado es, por ejemplo, de 1 a 3 veces, preferiblemente de 1 a 2 veces, más preferiblemente de 1 a 1,5 veces con relación al del éter representado por la fórmula química (106) antes mencionada. El número de moles del ácido de Lewis antes mencionado es, por ejemplo, de 0,005 a 0,05 veces, preferiblemente de 0,01 a 0,025 veces, más preferiblemente de 0,015 veces con relación al del éter representado por la fórmula química (106) antes mencionada. Las condiciones de reacción de la reacción de acoplamiento antes mencionada se pueden determinar en forma apropiada haciendo referencia, por ejemplo, tal como se mencionó anteriormente, a las condiciones de una conocida síntesis de amidita del compuesto de glicósido, o mediante referencias a cualquiera de los ejemplos 2 a 5 mencionados a continuación.

El método de producción del compuesto de glicósido incluye preferible y adicionalmente una etapa de desprotección para eliminar el grupo atómico L² antes mencionado del compuesto de glicósido representado por la fórmula química (1a) antes mencionada para producir un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1b). En este caso, el compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1b), es un compuesto de glicósido de la fórmula química (1) antes mencionada, en la que R¹ y R² son átomos de hidrógeno.

Esquema 5



En la fórmula química (1b) antes mencionada,

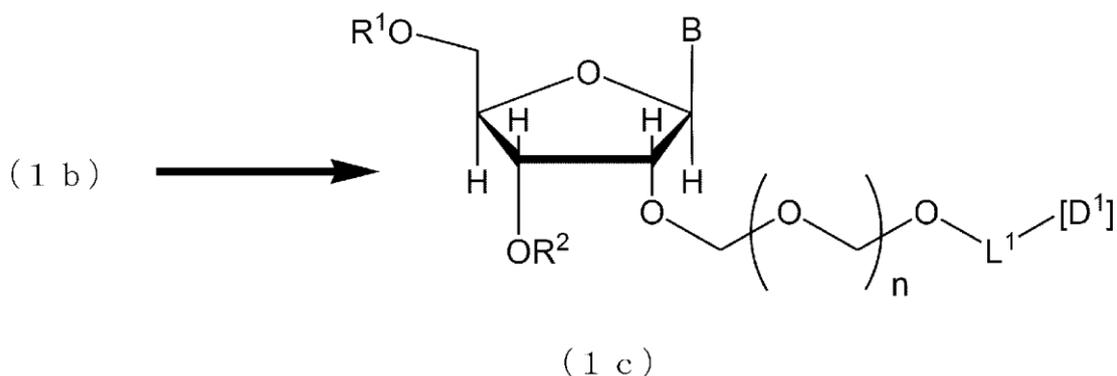
B, L¹, n y [D¹] son tal como se define para la fórmula química (1) antes mencionada.

En la etapa de desprotección antes mencionada, aunque las condiciones de la desprotección no están particularmente limitadas, se puede usar, por ejemplo, un agente de desprotección conocido. Aunque el agente de desprotección antes mencionado, no está particularmente limitado, se puede mencionar, por ejemplo, piridina-fluoruro de hidrógeno, trietilamina-fluoruro de hidrógeno, fluoruro de amonio, ácido fluorhídrico, fluoruro de tetrabutilamonio. Aunque el disolvente de reacción para desprotección antes mencionado no está particularmente limitado, se pueden mencionar por ejemplo, cetonas tales como acetona, éteres tales como éter dietílico, THF (tetrahidrofurano), alcoholes tales como metanol, etanol y similares, nitrilos tales como acetonitrilo. Aunque el tiempo

de reacción de la desprotección antes mencionada no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente 2 a 12 horas, más preferiblemente 2 a 4 horas. Aunque la temperatura de reacción de la desprotección antes mencionada no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 0 a 100°C, preferiblemente de 20 a 60°C, más preferiblemente de 20 a 50°C. La concentración del compuesto de glicósido representado por la fórmula química (1a) antes mencionada y el agente de desprotección antes mencionado no está particularmente limitada, y se puede determinar en forma apropiada. La relación de la cantidad de sustancia del compuesto de glicósido representado por la fórmula química (1a) antes mencionada y el agente de desprotección antes mencionado, no está particularmente limitada y puede ser, por ejemplo, una relación de mezcla estequiométrica o cualquier otra relación. Además, la cantidad de otra sustancia de reacción a usar no está particularmente limitada. El número de moles del agente de desprotección antes mencionado es, por ejemplo, de 0,1 a 20 veces, preferiblemente de 0,2 a 10 veces, más preferiblemente de 1 a 5 veces, en forma relativa a la del compuesto de glicósido representado por la fórmula química (1a) antes mencionada. Las condiciones de reacción de la desprotección antes mencionada se pueden determinar en forma apropiada haciendo referencia, por ejemplo, a las condiciones de una desprotección similar en un compuesto de glicósido conocido, o mediante la referencia de cualquiera de los ejemplos de 2 a 5 mencionados a continuación.

El método de producción del compuesto de glicósido incluye preferible y adicionalmente una etapa de introducción de un grupo protector para introducir los grupos de protección R¹ y R² en la fórmula química (1b) antes mencionada, para producir el compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1c). En este caso, el compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1c) es un compuesto de glicósido de la fórmula química (1) antes mencionada, en el que R¹ y R² son excepto para átomos de hidrógeno, las fórmulas químicas (R¹R²A) y (R¹R²B) antes mencionadas.

Esquema 6



En la fórmula química (1c) antes mencionada,

R¹ y R² son R¹ y R² en la fórmula química (1) antes mencionada, aunque excluyendo un átomo de hidrógeno y las fórmulas químicas (R¹R²A) y (R¹R²B) antes mencionadas, y

B, L¹, n y [D¹] son tal como se define para la fórmula química (1) antes mencionada.

Las condiciones de reacción de la etapa de introducción del grupo protector antes mencionado, no están particularmente limitadas y se pueden determinar de forma apropiada, por ejemplo, haciendo referencia a una reacción similar en un compuesto de glicósido conocido. En la etapa de introducción del grupo protector antes mencionado, por ejemplo, los R¹ y R² antes mencionados se pueden introducir de forma simultánea (en un etapa) o R² se puede añadir después de la introducción de R¹, o R¹ se puede introducir después de la introducción de R². Por ejemplo, es preferible introducir R² después de la introducción de R¹. Aunque los grupos de protección R¹ y R² no están particularmente limitados, por ejemplo, son tal como se mencionó anteriormente.

En una reacción de introducción del grupo protector R¹, un agente de introducción del grupo protector se puede seleccionar en forma apropiada según R¹. Aunque el disolvente de reacción no está particularmente limitado, por ejemplo, se pueden mencionar disolventes polares tales como piridina, nitrilos tales como acetonitrilo, éteres tales como tetrahidrofurano. Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 2 a 12 horas, más preferiblemente de 2 a 4 horas. Aunque la temperatura de reacción no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 0 a 100°C, preferiblemente de 10 a 60°C, más preferiblemente de 20 a 30°C. La concentración del compuesto de glicósido a usar y el agente de introducción del grupo protector, no está particularmente limitada, y se puede determinar en forma apropiada. La relación de la cantidad de sustancia del compuesto de glicósido antes mencionado y el agente de introducción del grupo protector antes mencionado no está particularmente limitada y puede ser, por ejemplo, una relación de mezcla estequiométrica y cualquier otra relación. Además, la cantidad de la otra sustancia a usar no está particularmente limitada. El número de moles del agente de introducción del grupo protector antes mencionado, es por ejemplo, de 1

a 100 veces, preferiblemente de 1 a 20 veces, más preferiblemente de 1 a 5 veces con relación al compuesto de glicósido antes mencionado. Las condiciones de reacción de la reacción de introducción de un grupo protector R¹, se pueden determinar en forma apropiada haciendo referencia, por ejemplo, a las condiciones de una reacción similar en un compuesto de glicósido conocido, o mediante la referencia a cualquiera de los ejemplos 2 a 5 encontrados a continuación.

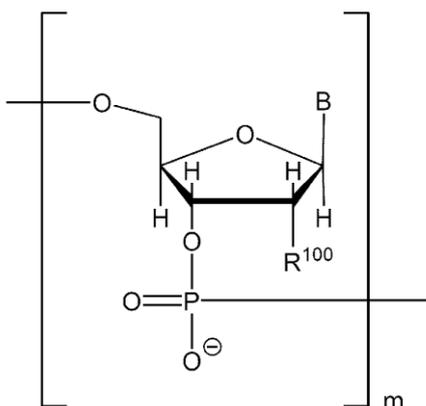
En la reacción de introducción del grupo protector R², el agente de introducción del grupo protector se puede seleccionar en forma apropiada según R². Aunque el disolvente de reacción no está particularmente limitado, por ejemplo, se pueden mencionar nitrilos tales como acetonitrilo, éteres tales como tetrahidrofurano, disolventes halogenados tales como diclorometano. Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas, más preferiblemente de 4 a 6 horas. Aunque la temperatura de reacción no está particularmente limitada, es por ejemplo, de -80 a 30°C, preferiblemente de -70 a 0°C, más preferiblemente de -50 a -40°C. La concentración del compuesto de glicósido a usar y el agente de introducción del grupo protector no está particularmente limitada, y se puede determinar de forma apropiada. La relación de la cantidad de sustancia del compuesto de glicósido antes mencionada y el agente de introducción del grupo protector antes mencionado no está particularmente limitada y puede ser, por ejemplo, una relación de mezcla estequiométrica y cualquier otra relación. Además, la cantidad de otra sustancia de reacción a usar no está particularmente limitada. El número de moles del agente de introducción del grupo protector antes mencionado, es por ejemplo, de 1 a 20 veces, preferiblemente de 1 a 5 veces, más preferiblemente de 1 a 1,5 veces, con relación al del compuesto de glicósido antes mencionado. Las condiciones de reacción de la reacción de introducción del grupo protector R² se pueden determinar en forma apropiada haciendo referencia, por ejemplo, las condiciones de una reacción similar en un compuesto de glicósido conocido, o por referencia a los Ejemplo 2 o 3 mencionados a continuación.

Además, en cada uno de las etapas de reacción antes mencionadas, el método de purificación del producto de reacción no está particularmente limitado, y el método se puede realizar en forma apropiada por referencia a un método conocido.

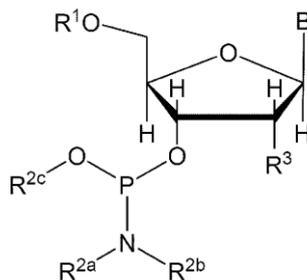
En el método de producción del compuesto de glicósido, el éter representado por la fórmula química (106) antes mencionada, se produce más preferiblemente por medio del método de producción antes mencionado del éter de la presente invención. Además, el tioéter (103), que es un intermedio del mismo, se produce más preferiblemente por medio del primer o segundo método de producción del tioéter antes mencionado en la presente invención. De esta forma, el compuesto de glicósido se puede obtener con un rendimiento aún superior.

6. Método de producción de ácido nucleico

El método de producción de un ácido nucleico es, tal como se mencionó anteriormente, un método de producción de un ácido nucleico que tiene la estructura representada por la siguiente fórmula química (I), y característicamente incluye una etapa de condensación para una reacción de condensación del compuesto de glicósido de la presente invención representado por la fórmula química (1) antes mencionada, en el que el compuesto de glicósido es un compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada.



(I)



(2)

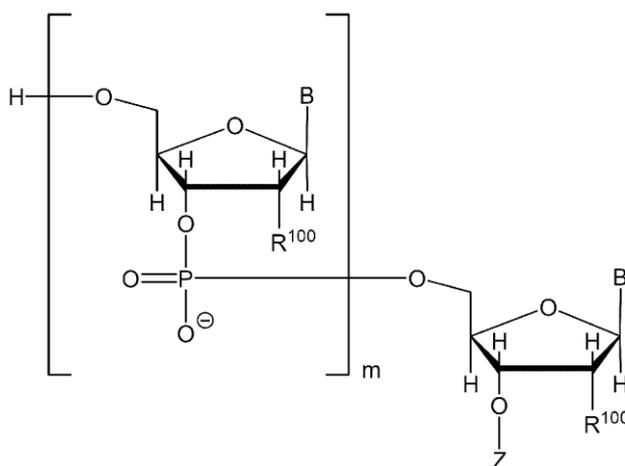
En la fórmula química (I) antes mencionada, B es tal como se define para las fórmulas químicas (1), (2), o (3) antes mencionadas,

R¹⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

- 5 La B respectiva puede ser la misma o diferente, y el R¹⁰⁰ respectivo puede ser el mismo o diferente, y m es un número entero positivo.

Las condiciones de reacción del método de producción de un ácido nucleico no están particularmente limitadas, y por ejemplo, el método se puede realizar de la misma forma que el método de fosforamidita general. Por ejemplo, el método de producción de un ácido nucleico puede incluir la producción (síntesis) por medio de un sintetizador automático general de ácido nucleico. Esto es, el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada se puede usar como una amidita para un sintetizador de ácido nucleico automático. Usando el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada, el método de producción de un ácido nucleico puede producir un ácido nucleico con alta pureza y con un alto rendimiento. Específicamente, por ejemplo, el ARN se puede sintetizar con una pureza comparable a la de la síntesis de ADN. Aunque la razón de esto no está clara, por ejemplo, se considera la eficiencia mejorada de la reacción de condensación (reacción de acoplamiento) debido al menor impedimento estérico durante la reacción de condensación (reacción de acoplamiento) en comparación con la amidita TBDMS, amidita TOM, amidita ACE. Además, el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada permite una fácil desprotección asociada con la reacción de condensación (reacción de acoplamiento).

- 20 En el método de producción de un ácido nucleico, por ejemplo, el ácido nucleico que tiene la estructura representada por la fórmula química (I) antes mencionada, puede ser un ácido nucleico representado por la siguiente fórmula química (II):



(II)

en la fórmula química antes mencionada (II),

- 25 B, R¹⁰⁰ y m son tal como se define para la fórmula química (I) antes mencionada, la B respectiva puede ser la misma o diferente, el R¹⁰⁰ respectivo puede ser el mismo o diferente, y

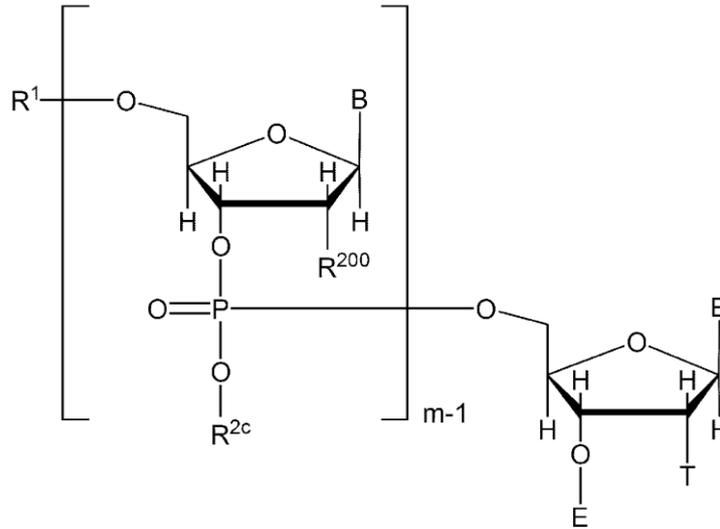
Z es un átomo de hidrógeno o un grupo fosfato,

y

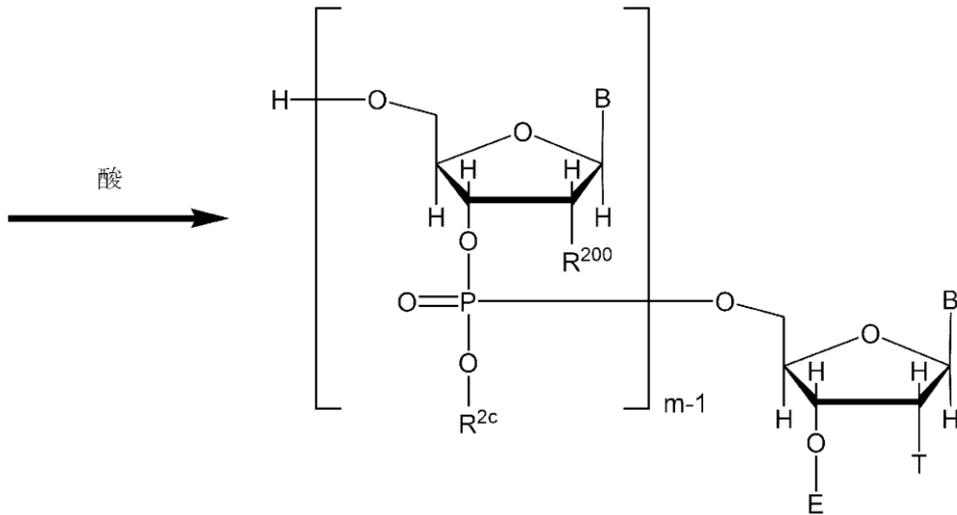
el método de producción puede contener las siguientes etapas de A1 a A6.

[etapa A1]

- 5 Una etapa de producción del compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (202), haciendo reaccionar un ácido con el compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (201), y desprotegiendo el grupo hidroxilo de la posición 5'.

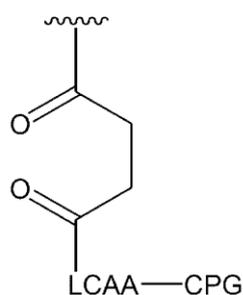


(2 0 1)

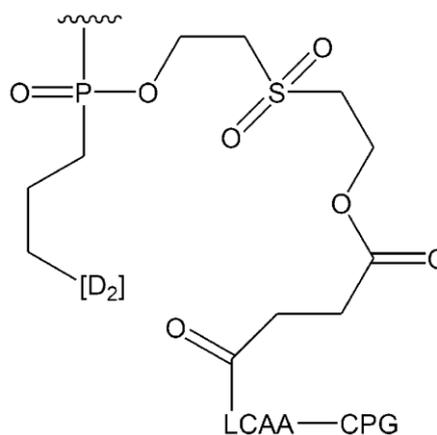


(2 0 2)

- 10 En las fórmulas químicas (201) y (202) antes mencionadas,
 m y B son tal como se define para la fórmula química (II) antes mencionada,
 R¹ y R^{2c} son tal como se define para la fórmula química (2) antes mencionada,
 el R²⁰⁰ respectivo puede ser el mismo o diferente y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo aciloxi o un sustituyente representado por la siguiente fórmula química (203),



(2 0 4 - 1)



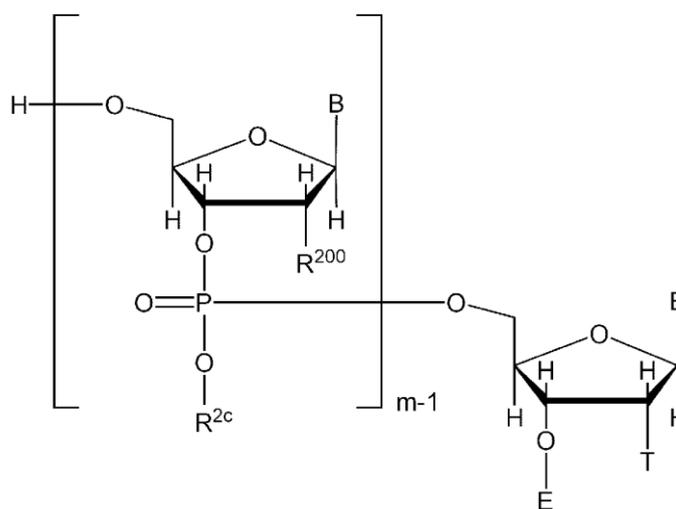
(2 0 4 - 2)

En las fórmulas químicas (204-1) y (204-2) antes mencionadas, LCAA y CPG son tal como se define para la fórmula química (204) antes mencionada. En la fórmula química (204-2) antes mencionada, [D²] es tal como se define para la fórmula química (2) antes mencionada.

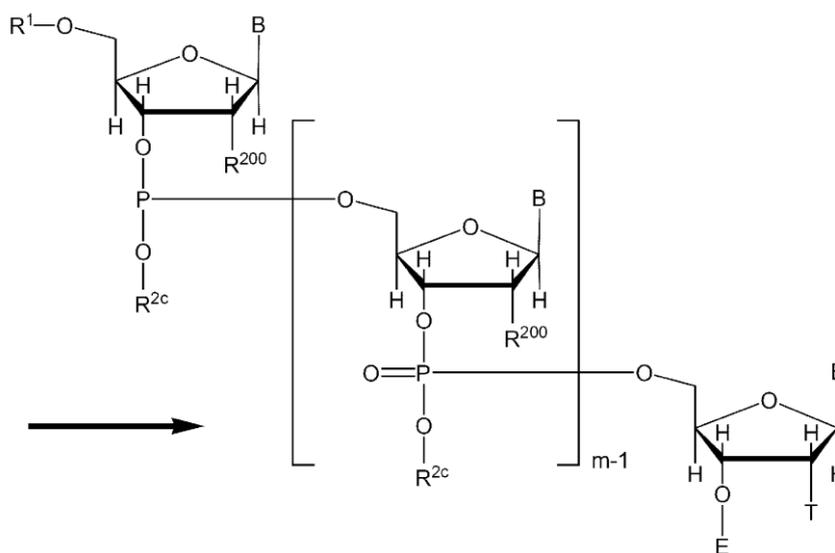
- 5 Aunque el ácido antes mencionado a usar para la etapa A1 no está particularmente limitado, por ejemplo, se puede mencionar ácido carboxílico halogenado. Los ejemplos del ácido carboxílico halogenado antes mencionado incluyen ácido trifluoroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético. El ácido antes mencionado se puede usar, por ejemplo, después de disolver en un disolvente apropiado. Aunque la concentración de la disolución no está particularmente limitada, es por ejemplo, del 1 al 5% en peso. Aunque el disolvente no está particularmente limitado, por ejemplo, se pueden mencionar disolvente halogenados tales como diclorometano, nitrilos tales como acetonitrilo, agua. Estos se pueden usar solos o se pueden usar varios tipos de los mismos en combinación. Aunque la temperatura de reacción en la etapa A1 no está particularmente limitada, es preferible de 20°C a 50°C. Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado y varía dependiendo, por ejemplo, del tipo del ácido a usar, de la temperatura de reacción, es, por ejemplo, de 1 minuto a 1 hora. Además, aunque la cantidad de ácido antes mencionado a usar (número de moles) no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 1 a 100 veces, preferiblemente de 1 a 10 veces, con relación al número de moles del azúcar (o base) en el compuesto de glicósido (201) antes mencionado.

[etapa A2]

- 20 Una etapa para producir el compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (206) condensando el compuesto de glicósido (202) producido en la etapa A1 antes mencionada con un compuesto de monómero de ácido nucleico en la presencia de un activador.



(2 0 2)



(206)

En la fórmula química (206) antes mencionada,

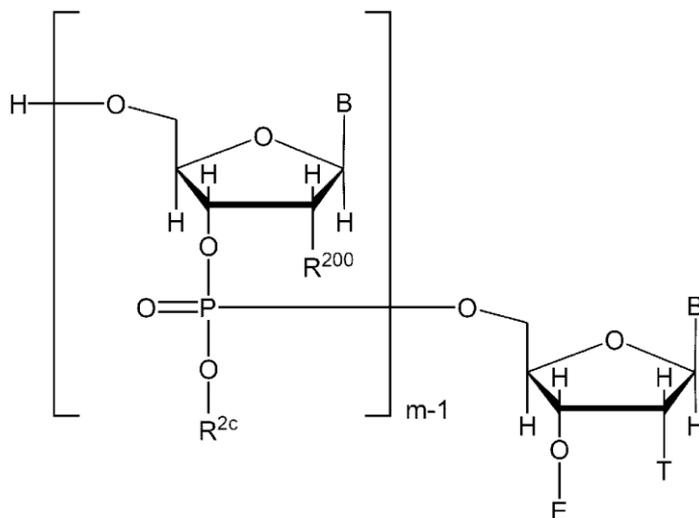
B, E, m, R¹, R²⁰⁰, T y R^{2c} son tal como se define para la fórmula química (201) antes mencionada, la B respectiva, el R²⁰⁰ respectivo, y el R^{2c} respectivo, pueden ser iguales o diferentes.

- 5 Los ejemplos del "compuesto de monómero de ácido nucleico" antes mencionado en la etapa A2 incluyen el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada de la presente invención. Aunque es posible usar otros compuestos de glicósido como el "compuesto de monómero de ácido nucleico" antes mencionado, el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada se usa preferiblemente por los aspectos de eficiencia de reacción, rendimiento del producto objetivo resultante, la pureza del producto objetivo resultante. Además, el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada se puede usar junto con otro compuesto de glicósido. Los ejemplos del "otro compuesto de glicósido" antes mencionado incluyen un compuesto de glicósido de la fórmula química (2) antes mencionada en el que R³ se cambia a H (átomo de hidrógeno) u OH (grupo hidroxilo). En el método de producción de un ácido nucleico, se usa 1 molécula o más como mínimo del compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada, para producir un ácido nucleico. Tal como se menciona a continuación, además la reacción de condensación se puede repetir varias veces en la etapa A2, repitiendo las veces apropiadas las etapas de A1 a A4. De esta forma, la longitud de cadena del ácido nucleico objetivo (compuesto de glicósido (I) o (II)) puede ser de una longitud de cadena deseada (determinada). En el método de producción de un ácido nucleico, el compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada, se somete preferiblemente a polimerización de varias moléculas (polimerización de condensación). De este modo, por ejemplo, el ARN (es decir, ácido nucleico de las fórmulas químicas (I) o (II) antes mencionadas, en las que R¹⁰⁰ es un grupo hidroxilo) se puede sintetizar (producir). Alternativamente, el ADN (ácido nucleico de las fórmulas químicas (I) o (II) antes mencionadas, en las que R¹⁰⁰ es un grupo hidroxilo) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante transcripción inversa del ARN sintetizado por polimerización de varias moléculas (polimerización de condensación) del compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada. El ácido nucleico de las fórmulas químicas (I) o (II) antes mencionadas, que incluye R¹⁰⁰ como un hidrógeno y R¹⁰⁰ como un grupo hidroxilo se puede sintetizar, por ejemplo, por una reacción de condensación del compuesto de glicósido representado por la fórmula química (2) antes mencionada y el compuesto de glicósido de la fórmula química (2) antes mencionada, en la que R³ se cambia a H (átomo de hidrógeno).
- 30 En la etapa A2, el activador antes mencionado no está particularmente limitado, y puede ser por ejemplo, un activador similar al usado para la conocida síntesis de ácido nucleico. Los ejemplos del activador antes mencionado incluyen 1H-tetrazol, 5-etiltiotetrazol, 4,5-dicloroimidazol, 4,5-dicianoimidazol, triflato de benzotriazol, triflato de imidazol, triflato de piridinio, N,N-diisopropiletilamina, 2,4,6-colidina/N-metilimidazol.
- 35 En la etapa A2, aunque el disolvente de reacción no está particularmente limitado, por ejemplo, se pueden mencionar nitrilos tales como acetonitrilo, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano. Estos disolventes se pueden usar solos o se pueden usar varios tipos de los mismos en combinación. Aunque la temperatura de reacción no está particularmente limitada, es preferible de 20°C a 50°C. Asimismo, aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado y varía dependiendo del tipo del activador a usar, la temperatura de reacción, es, por ejemplo, de 1 minuto a 1 hora. Aunque la cantidad del compuesto de monómero de ácido nucleico antes mencionado a usar (número de moles), no está particularmente limitada, y es, por ejemplo, del 1 a 100 veces,
- 40

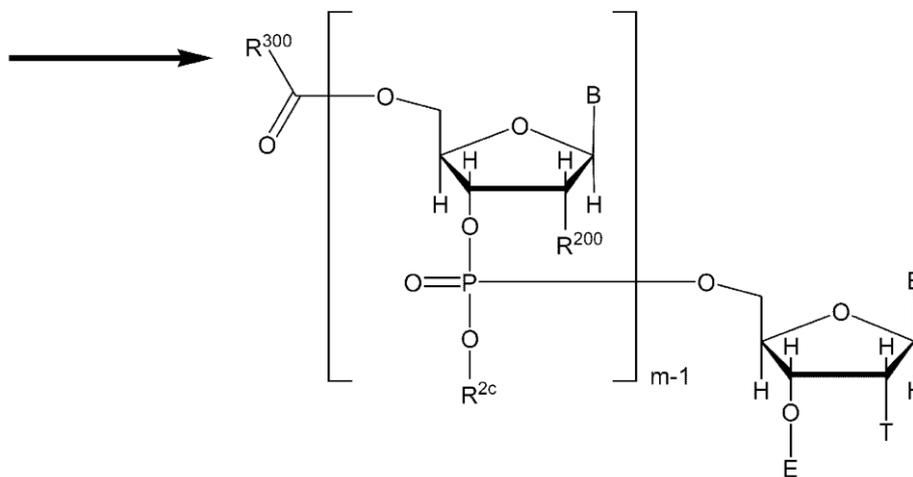
preferiblemente de 1 a 10 veces, con relación al número de moles del azúcar (o base) en el compuesto de glicósido (202) antes mencionado. La cantidad del activador antes mencionado a usar también es la misma.

[etapa A3]

- 5 Una etapa para proteger el grupo hidroxilo en la posición 5' del compuesto de glicósido (202) antes mencionado, que no reaccionó en la etapa A2 antes mencionada.



(202)



(207)

En la fórmula química (207) antes mencionada,

R³⁰⁰ es un grupo metilo o un grupo fenoximetilo, y

- 10 B, E, m, R²⁰⁰ T y R^{2c} son tal como se define para la fórmula química (5) antes mencionada.

- 15 En la etapa A3, el grupo hidroxilo en la posición 5', que no reaccionó al término de la etapa A2 antes mencionada, se protege haciéndolo reaccionar con un agente de protección. Aunque el agente de protección antes mencionado, no está particularmente limitado, por ejemplo, se pueden mencionar anhídrido acético, anhídrido de ácido fenoxiacético. Por ejemplo, el agente de protección antes mencionado se puede usar en la forma de una disolución. Aunque el disolvente de la disolución antes mencionado no está particularmente limitado, se puede mencionar por ejemplo, piridina, diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, un disolvente mezcla de los mismos. Aunque la concentración de la disolución antes mencionada no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 0,05 a 1M. En la etapa A3, por ejemplo, también se puede usar un acelerador de reacción apropiado, tal como 4-dimetilaminopiridina, N-

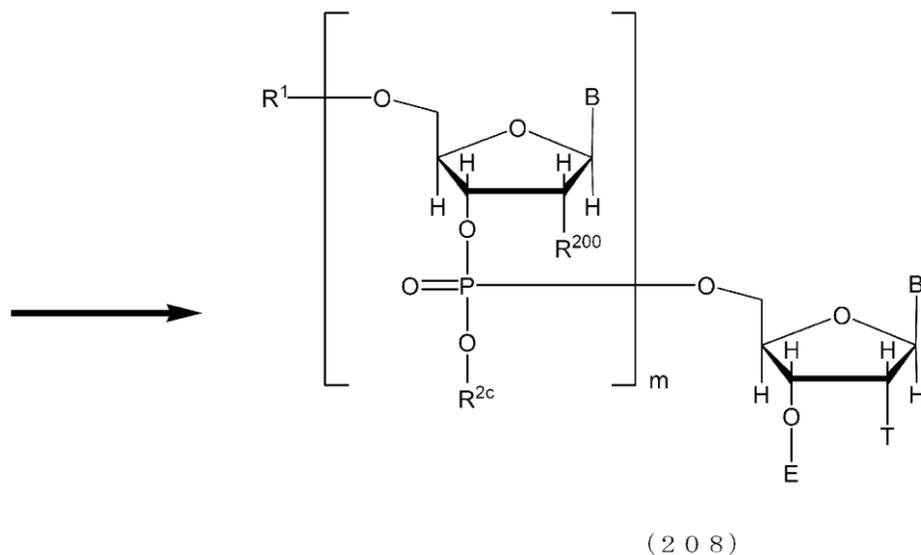
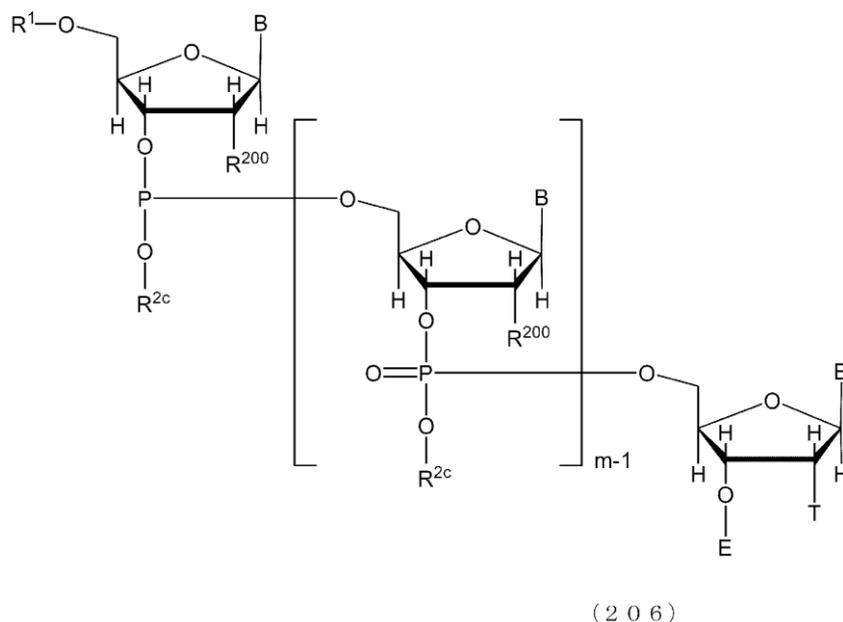
metilimidazol. Aunque la temperatura de reacción no está particularmente limitada, se prefiere de 20°C a 50°C. Asimismo, aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado y varía dependiendo del tipo de agente de cobertura a usar, la temperatura de reacción, es por ejemplo, de 1 a 30 minutos. Aunque la cantidad del agente de bloqueo antes mencionado a usar (número de moles) no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 1 a 100 veces, preferiblemente de 1 a 10 veces, con relación al número de moles del azúcar (o base) en el compuesto de glicósido (202) antes mencionado. La cantidad de activador antes mencionado a usar es también la misma. La cantidad de acelerador de reacción antes mencionada a usar también es la misma.

5

[etapa A4]

10

Una etapa para convertir un grupo de ácido fosforoso en la fórmula química (206) antes mencionada, en un grupo de fosfato haciendo reaccionar el compuesto de glicósido (206) producido en la etapa A2 antes mencionado con un oxidante.



En la fórmula química (208) antes mencionada,

15

B, E, m, R¹, R²⁰⁰, T y R^{2c} son tal como se define para la fórmula química (206) antes mencionada.

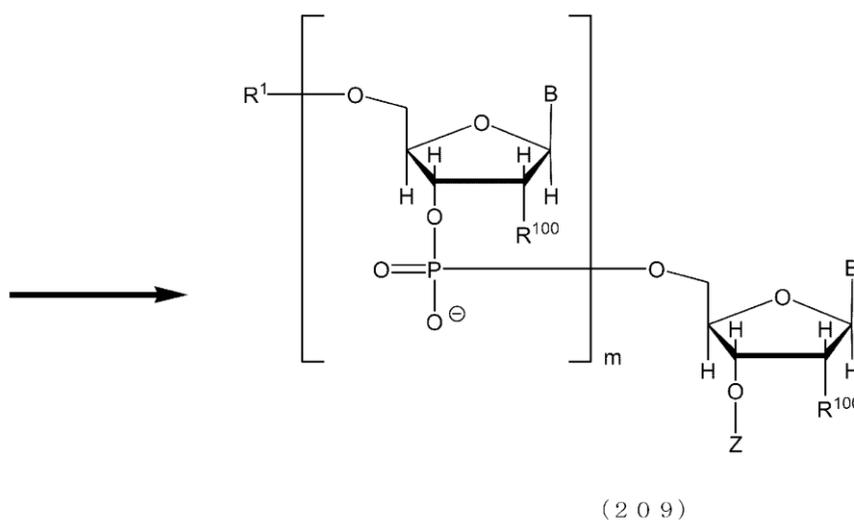
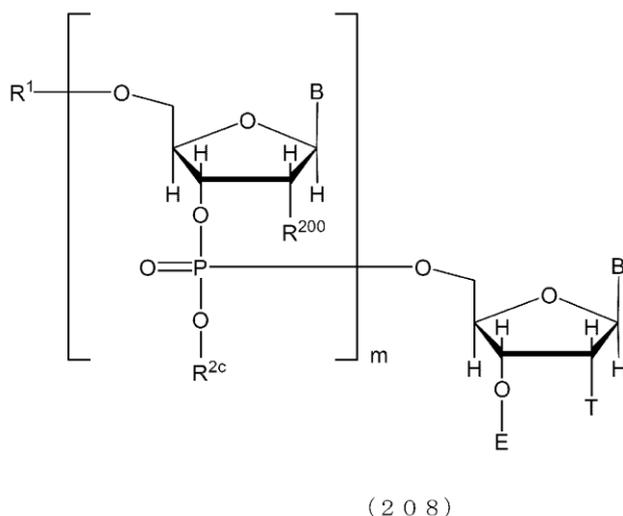
Aunque el oxidante antes mencionado en la etapa A4 no está particularmente limitado, se pueden mencionar, por ejemplo, yodo, peróxido (por ejemplo, hidroperóxido de ter-butilo). El oxidante antes mencionado se puede usar en

la forma de una disolución. Aunque el disolvente para la disolución antes mencionada no está particularmente limitado, se pueden mencionar, por ejemplo, piridina, tetrahidrofurano, agua, ácido acético, cloruro de metileno, un disolvente mezcla de los mismos. Como la disolución antes mencionada, se puede usar una disolución obtenida disolviendo yodo en un disolvente mezcla de agua, piridina y tetrahidrofurano, una disolución obtenida disolviendo yodo en un disolvente mezcla de piridina y ácido acético, una disolución obtenida disolviendo un peróxido en cloruro de metileno. Aunque la concentración del disolvente antes mencionado no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 0,05 a 2M. Aunque la temperatura de reacción no está particularmente limitada, es preferible de 20°C a 50°C. Asimismo, aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado y varía dependiendo del tipo de oxidante a usar, la temperatura de reacción, es, por ejemplo, de 1 a 30 minutos. Aunque la cantidad del oxidante antes mencionado a usar (número de moles) no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 1 a 100 veces, preferiblemente 1 a 10 veces, con relación al número de moles del azúcar (o base) en el compuesto de glicósido (206) antes mencionado.

Después de la etapa A4 y antes de realizar la siguiente etapa A5, la operación puede regresar a la etapa A1. Al repetir las etapas de A1 a A4 un número apropiado de veces de esta forma, la longitud de cadena del ácido nucleico objetivo (compuesto de glicósido (208)) se puede convertir en una longitud de cadena deseada (determinada).

[etapa A5]

Una etapa para escindir el compuesto de glicósido (208) producido en la etapa A4 antes mencionada del vehículo en fase sólida antes mencionado, y desproteger cada región base de ácido nucleico y el grupo hidroxilo en cada posición 2'.



20

En la fórmula química (209) antes mencionada,

B, m, R¹ y R²⁰⁰ son tal como se define para la fórmula química (208) antes mencionada, y

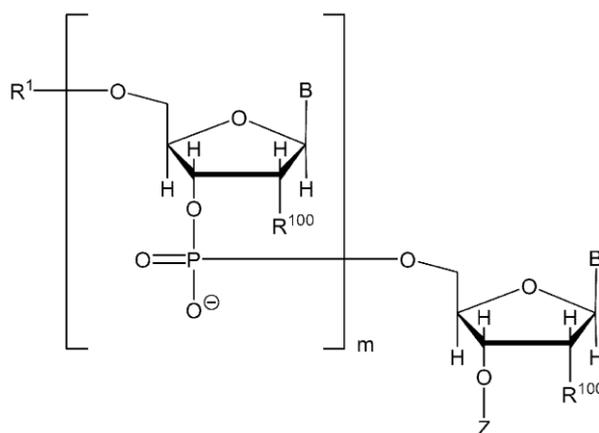
R¹⁰⁰ y Z son tal como se define para la fórmula química (II) antes mencionada.

En la etapa A5, se puede llevar a cabo una etapa para escindir el compuesto de glicósido (208) antes mencionado, a saber, un ácido nucleico con una longitud de cadena determinada, de un vehículo de fase sólida (etapa de escisión), agregando un agente de escisión a un vehículo sólido que lleva el ácido nucleico (208) antes mencionado. Aunque el agente de escisión antes mencionado no está particularmente limitado, por ejemplo, se puede mencionar amoniaco acuoso concentrada, metilamina. Se puede usar un tipo o dos o más tipos en combinación. El agente de escisión antes mencionado se puede usar, por ejemplo, disolviendo en un disolvente. Aunque el disolvente antes mencionado, no está particularmente limitado, se puede mencionar, por ejemplo, agua, metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, tetrahidrofurano, un disolvente mezcla de los mismos, dando particular preferencia al etanol. Aunque la concentración de la disolución antes mencionada no está particularmente limitada, por ejemplo, la concentración de hidróxido de amonio y la disolución antes mencionada se establece en de 20 a 30% en peso. La concentración del hidróxido de amonio antes mencionado es preferiblemente de 25 a 30% en peso, más preferiblemente de 28 a 30% en peso. Aunque la cantidad del agente de escisión antes mencionada a usar (número de moles) no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 1 a 100 veces, preferiblemente de 1 a 10 veces, con relación al número de moles del azúcar (o base) en el compuesto de glicósido (208) antes mencionado. La cantidad del activador antes mencionado a usar también es la misma. Aunque la temperatura de reacción de la etapa de escisión antes mencionada no está particularmente limitada, es por ejemplo, de 15°C a 75°C, preferiblemente de 15°C a 50°C, más preferiblemente de 15°C a 30°C, más preferiblemente de 18°C a 25°C, más preferiblemente de 20°C a 25°C. Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado y varía dependiendo del tipo del oxidante, de la temperatura de reacción, es preferiblemente de 1 a 24 horas.

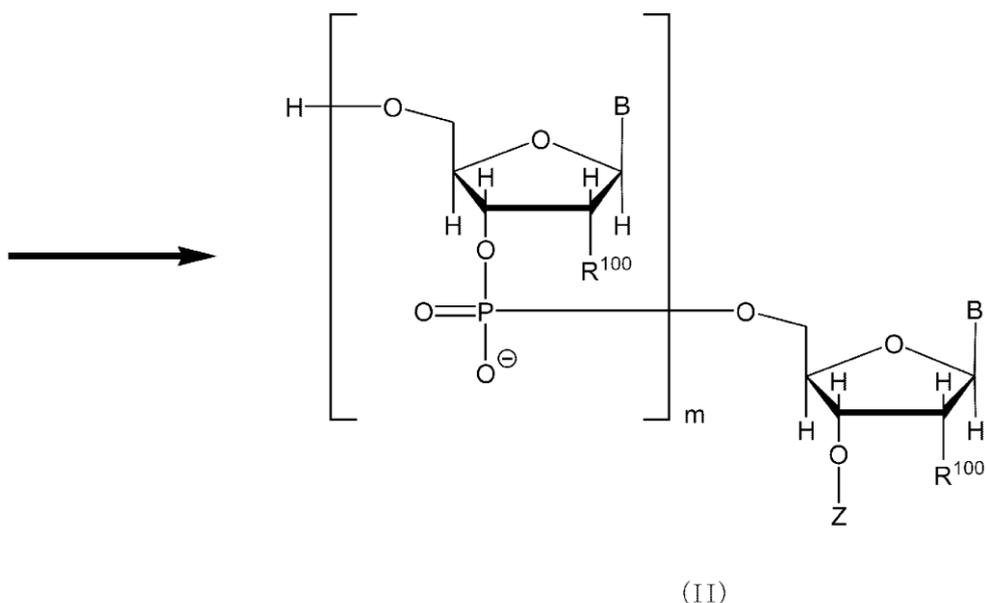
En la etapa de desprotección del grupo hidroxilo antes mencionado, en la posición 2' en la etapa A5, aunque el agente de desprotección no está particularmente limitado, se puede mencionar, por ejemplo, haluro de tetraalquilamonio. Más específicamente, por ejemplo, se puede mencionar fluoruro de tetrabutilamonio. Aunque el disolvente a usar para la etapa de desprotección antes mencionada, no está particularmente limitado, se puede mencionar, por ejemplo, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, un disolvente mezcla de los mismos. Además, los subproductos tales como acrilonitrilo a desarrollar en la etapa de desprotección antes mencionada, se pueden atrapar, por ejemplo, con alquilamina, tiol o una mezcla de los mismos. Los ejemplos de alquilamina antes mencionada, incluyen alquilamina que tiene un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del tiol antes mencionado incluyen alquiltiol que tiene un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Aunque el tiempo de reacción y la temperatura de reacción de la etapa de desprotección antes mencionada no están particularmente limitados, se prefieren de 30 minutos a 50 horas y de 10 a 70°C: La cantidad del agente de desprotección antes mencionado a usar, es por ejemplo, de 10 a 1000 veces, preferiblemente de 50 a 200 veces, con relación al número de moles del azúcar (o base) en un compuesto de glicósido (202) antes mencionado. La cantidad de los agentes de atrapamiento antes mencionados a usar también es la misma. Además, el método para separar y purificar el compuesto de glicósido (209), que es el producto objetivo, de la mezcla de reacción de la etapa de desprotección antes mencionada no está particularmente limitado, y se puede usar un método de purificación convencional. Los ejemplos del método de purificación antes mencionado incluyen filtración, elución, concentración, neutralización, centrifugación, cromatografía (columna de gel de sílice, capa delgada, ODS de fase inversa, intercambio de iones, filtración de gel), diálisis, ultrafiltración. Éstos se pueden usar solos o se pueden usar varios tipos de ellos en combinación.

[etapa A6]

Una etapa para retirar el grupo protector de hidroxilo en la posición 5' del compuesto (209) producido en la etapa A5 antes mencionada.



(209)



Aunque el ácido antes mencionado a usar para el etapa A6 no está particularmente limitado, por ejemplo, se pueden mencionar ácido carboxílico halogenado, ácido carboxílico y similares. Los ejemplos del ácido carboxílico halogenado o ácido carboxílico antes mencionados, incluyen ácido trifluoroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido acético y similares. Se puede usar el ácido antes mencionado, por ejemplo, después de disolver en un disolvente apropiado. Aunque la concentración de la disolución no está particularmente limitada, es por ejemplo, de 10 a 70% en peso. Aunque el disolvente antes mencionado no está particularmente limitado, se puede mencionar por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo, cloroformo, etanol, agua, tampón que tiene un pH de 2 a 5, un disolvente mezcla de los mismos. Los ejemplos del tampón antes mencionado incluyen tampón de acetato. Aunque la temperatura de reacción de la etapa A6 no está particularmente limitada, es preferible de 10°C a 60°C. Aunque el tiempo de reacción no está particularmente limitado y varía dependiendo del tipo del ácido a usar, la temperatura de reacción, es por ejemplo, de 1 minuto a 30 minutos. Aunque la cantidad del ácido antes mencionado a usar (número de moles) no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 1 a 200 veces, preferiblemente de 1 a 20 veces, con relación al número de moles del azúcar (o base) en el compuesto de glicósido (209) antes mencionado.

El compuesto (II) antes mencionado, que es el producto objetivo de la etapa A6 antes mencionado, se puede separar y purificar según sea necesario. La "separación" incluye, por ejemplo, el aislamiento. El método de separación y purificación no está particularmente limitado, y se puede mencionar, por ejemplo, extracción, concentración, neutralización, filtración, centrifugación, cromatografía en columna de fase inversa, cromatografía en columna de intercambio de iones, cromatografía en columna de filtración de gel, cromatografía líquida de alto rendimiento, diálisis, ultrafiltración,, que se pueden usar solos o se pueden usar varios tipos de los mismos en combinación.

El orden de la etapa A5 y de la etapa A6 antes mencionadas se puede invertir. Esto es, la etapa A6 antes mencionada se puede realizar después de la etapa A4 antes mencionada y antes de la etapa A5 antes mencionada, después del cual se puede realizar la etapa A5 antes mencionada.

El uso del ácido nucleico producido por medio del método de producción de un ácido nucleico no está particularmente limitado, y por ejemplo, es similar al de ácidos nucleicos conocidos. Dado que el ácido nucleico antes mencionado se puede producir con bajo coste y con alta pureza cuando se produce por medio del método de producción de un ácido nucleico, su uso es amplio y, por ejemplo, es apropiado para su uso en la producción de un medicamento.

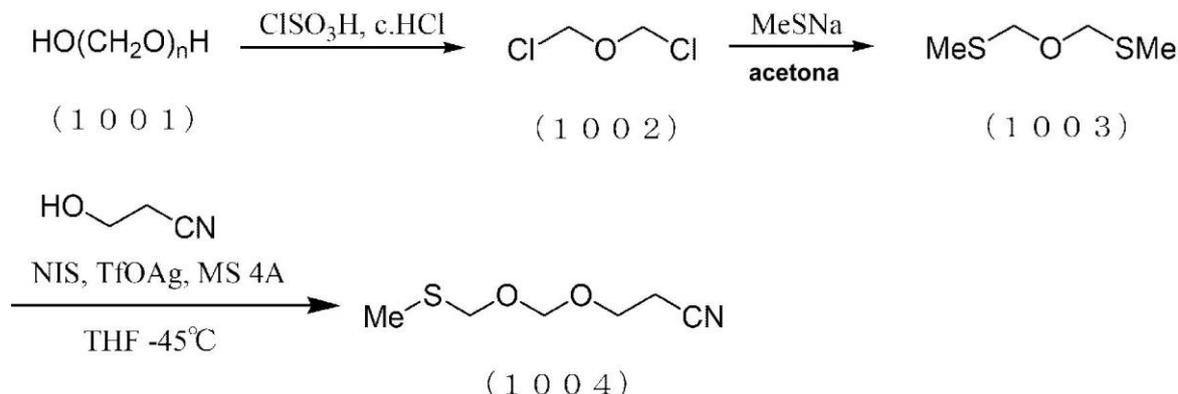
Aunque la presente invención se explica con detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos, la presente invención no está limitada por los mismos sino que está definida por las reivindicaciones anejas.

Ejemplos

[Ejemplo 1: Síntesis del reactivo EMM (1004)]

Según el esquema E1 a continuación, se sintetizó un reactivo EMM (1004). "EMM" significa "cianoetoximetoximetilo" (lo mismo de aquí en adelante).

Esquema E1



[[1] Síntesis de bis(clorometil)éter (1002)]

Una mezcla de para-formaldehído (1001) (100 g, 3,33 mol) y ácido clorhídrico concentrado (70 ml, 0,83 mol) se agitó a una temperatura de -5°C a 0°C durante 30 minutos. Se añadió en forma de gotas a la mezcla de reacción durante 4 horas ácido clorosulfónico (190 ml 2,86 mol). La mezcla se agitó adicionalmente a una temperatura de -5°C a 0°C durante 3 horas y adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La capa superior de la mezcla de reacción se separó utilizando un embudo de separación y se lavó con agua de hielo. La mezcla de reacción después de lavar se añadió en un frasco Erlenmeyer que contiene hielo, y se enfrió en un baño de hielo. Mientras se agitaba vigorosamente la disolución, se añadió lentamente disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40% hasta que la capa acuosa se volvió un álcali fuerte (pH 11). El producto resultante se separó por medio de un embudo de separación, y se secó añadiendo carbonato de potasio e hidróxido de potasio en un baño de hielo. El desecante se retiró mediante filtración para dar el compuesto objetivo (1002) en forma de un aceite incoloro (158 g, rendimiento 83%). Se hizo referencia a Saul R. Buc, Org. Synt., Coll. Vol. 4, p. 101 (196S); Vol. 36, p. 1 (1956) para la operación para la síntesis. A continuación se muestra el valor de análisis instrumental del compuesto (1002).

compuesto (1002):

¹H-RMN(400 MHz, CDCl₃) δ: 5,55 (4H, s).

[[2] Síntesis de bis(metilmetil)éter (1003)]

Se añadió metiltiosodio 4,5 hidrato (330 g, 2,17 mol) a una disolución de bis(clorometil)éter (1002) (50 g, 0,43 mol) en acetona (720 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano, y la mezcla se lavó tres veces con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada, y una vez con una disolución con cloruro de sodio acuosa saturada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se evaporó a presión reducida (de 70 a 84°C, de 20 a 22 mmHg (de 2,7 a 2,9 kPa)) para dar el compuesto objetivo (1003) en la forma de un aceite incoloro (43,7 g, rendimiento 74%). Este método de síntesis es un método de síntesis mejorada del método de síntesis descrito en la Solicitud de Patente Europea (1994), EP604910A1 para mejorar adicionalmente el rendimiento del compuesto objetivo (rendimiento del 48% descrito en el documento antes mencionado), A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1003).

compuesto (1003):

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,77 (4H, s), 2,16 (6H, s).

[[3] Síntesis del reactivo EMM (1004)]

Se disolvió bis(metilmetil)éter (1003) (10,0 g, 72 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) en una atmósfera de argón. Se añadieron a la disolución cianoetanol (2,6 g, 36 mmol) y tamices moleculares 4A (10 g), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió adicionalmente N-yodosuccinimida (9,8 g, 43 mmol) y se disolvió en la mezcla, y la mezcla se enfrió a una temperatura de 0°C. Después de enfriarse, se añadió sal de plata de ácido trifluorometanosulfónico (0,28 g, 1,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de agitar, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una disolución de tiosulfato de sodio acuosa saturada, una disolución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. A continuación, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=4:1) para dar el compuesto objetivo (1004) en forma de un aceite incoloro (3,4 g, rendimiento 58%). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1004).

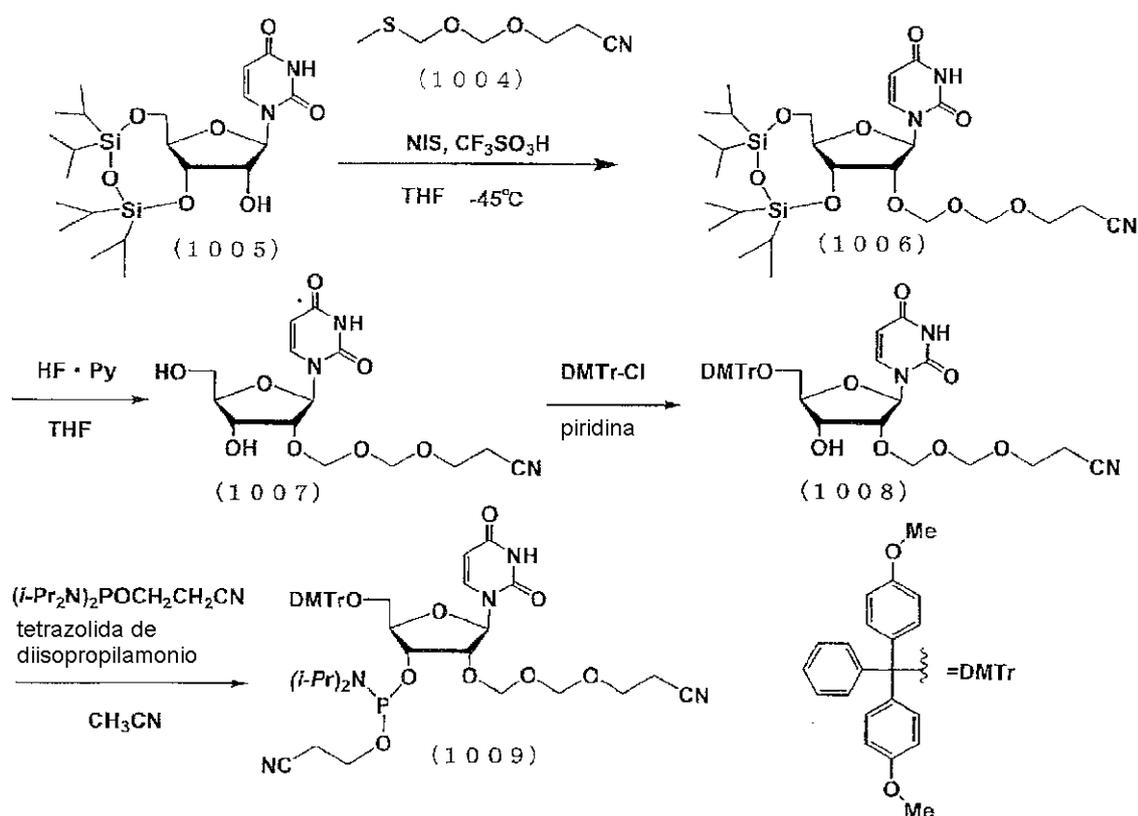
compuesto (1004):

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,86 (2H, s), 4,73 (2H, s), 3,80 (2H, t, $J=6,3\text{Hz}$), 2,64 (2H, t, $J=6,3\text{Hz}$), 2,18 (3H, s),
GC-MS (EI+): m/z 161 $[\text{M}]^+$, 84 $[\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CN}]^+$, 61 $[\text{CH}_3\text{SCH}_2]^+$, 54 $[(\text{CH}_2)_2\text{CN}]^+$

[Ejemplo 2: Síntesis de amidita-EMM-uridina (1009)]

5 Según el siguiente esquema E2, se sintetizó amidita-EMM-uridina (1009).

Esquema E2



[[1] Síntesis de 3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)uridina (1006)]

10 Se disolvió 3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)uridina (1005) (0,50 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a una atmósfera de argón, se añadió adicionalmente el reactivo EMM (1004) (0,26 g, 1,6 mmol), y la mezcla se agitó. Después de este enfriamiento a una temperatura de -45°C , se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,24 g, 1,6 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de agitar, se añadió N-yodosuccinimida (0,36 g, 1,6 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 5 horas. Al término de la reacción, se añadió trietilamina para extinguir la reacción. Se añadió adicionalmente acetato de etilo, y la mezcla se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y una vez con la disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó una vez con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1) para dar el compuesto objetivo (1006) (0,51 g, rendimiento 83%). A continuación se muestra el valor de análisis instrumental del compuesto (1006).

15

20

compuesto (1006):

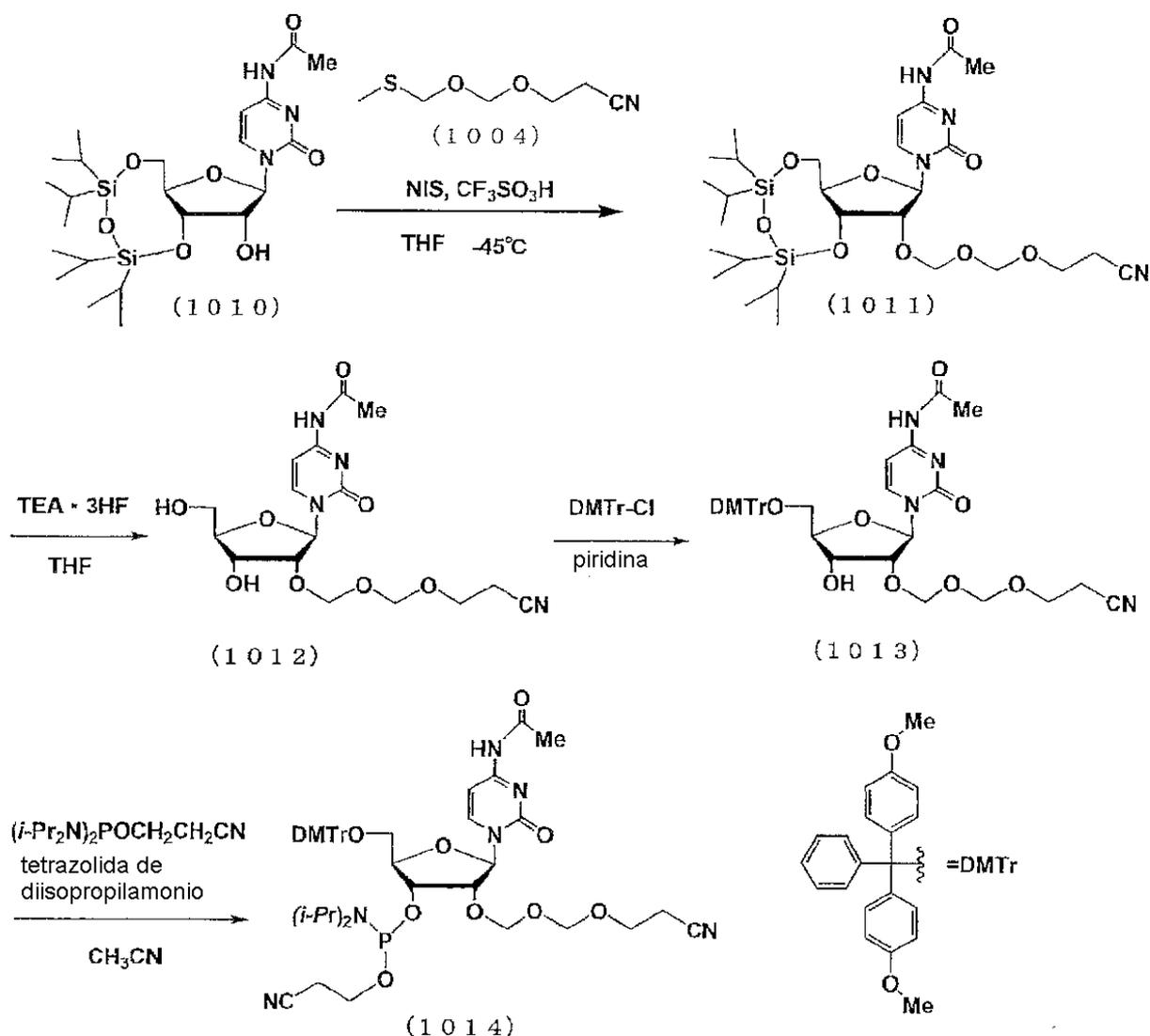
25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,41 (1H, s), 7,90 (1H, d, $J=7,8\text{ Hz}$), 5,72 (1H, s), 5,67 (1H, d, $J=8,3\text{ Hz}$), 5,15-5,08 (2H, m), 4,98 (1H, d, $J=6,8\text{ Hz}$), 4,84 (1H, d, $J=4,4\text{ Hz}$), 4,26-4,11 (4H, m), 4,04-3,97 (2H, m), 3,90-3,78 (1H, m), 2,70-2,65 (2H, m), 1,11-0,94 (28H, m).

[[2] Síntesis de 2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)uridina (1007)]

Se disolvió 3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)uridina (1006) (3,8 g, 6,3 mmol) en

- tetrahidrofurano (15 ml), se añadió adicionalmente piridina fluoruro de hidrógeno (1,6 g, 16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado obtenido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el precipitado antes mencionado (1,6 g). Por otra parte, se añadió tolueno al filtrado residual y el sobrenadante se retiró por decantación. A la disolución después de la retirada del sobrenadante, se le
- 5 añadió diisopropiléter, el sobrenadante se retiró por decantación, y esta operación se repitió hasta que se obtuvieron cristales. El precipitado (cristales) obtenido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el precipitado antes mencionado (cristales) (0,5 g). Los precipitados antes mencionados respectivos, se combinaron para dar el compuesto objetivo (1007) (2,1 g, rendimiento 92%). A continuación se muestra el valor de análisis instrumental del compuesto (1007).
- 10 compuesto (1007):
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,23 (1H, s ancho), 7,90 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 5,84 (1H, d, $J=2,9$ Hz), 5,59 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 5,09 (1H, -d, $J=7,0$ Hz), 4,98 (1H, d, $J=6,7$ Hz), 4,87 (2H, s), 4,25-4,22 (3H, m), 3,99 (1H, s), 3,83-3,69 (5H, m), 2,70-2,61 (2H, m).
- [[3] Síntesis de 5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)uridina (1008)]
- 15 Se destiló azeotrópicamente con piridina 2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)uridina (1007) (2,1 g, 60 mmol), y el disolvente se evaporó mediante una bomba de vacío. Esta operación se realizó tres veces. A continuación, se añadieron cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (2,6 g, 7,2 mmol) y piridina (10 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de agitar, se añadió diclorometano, y la mezcla se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y sucesivamente una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La
- 20 capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano=3:7, que contiene 0,05% piridina→diclorometano:metanol=9:1, que contiene 0,05% de piridina) para dar el compuesto objetivo (1008) (3,8 g, rendimiento 96%). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1008).
- compuesto (1008):
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,62 (1H, s ancho), 7,99 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,40-7,25 (9H, m), 6,90-6,84 (4H, m), 5,96 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 5,28 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 5,18 (1H, d, $J=6,8$ Hz), 5,03 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 4,87 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 4,48 (1H, q, $J=5,4$ Hz), 4,29 (1H, dd, $J=5,1, 2,2$ Hz), 4,11-4,07 (1H, m), 3,87 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 3,84 (6H, s), 3,55 (2H, dd, $J=9,0, 2,2$ Hz), 2,76 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 2,65 (2H, t, $J=6,6$ Hz).
- [[4] Síntesis de 5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)uridina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilfosforamidita) (1009)]
- 30 Se destiló azeotrópicamente 5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)uridina (1008) (3,7 g, 5,6 mmol) con piridina, y el disolvente se evaporó por medio de una bomba de vacío. Esta operación se llevó a cabo tres veces. Además, en una atmósfera de argón, se añadieron tetrazolida de diisopropilamonio (1,2 g, 6,8 mmol) y acetonitrilo (10 ml). Se añadió a la reacción 2-cianoetil-N,N,N',N'-tetraisopropilfosforodiamidita (2,0 g, 6,8 mmol)
- 35 disuelta en acetonitrilo (20 ml), y la mezcla se agitó a una temperatura de 45°C durante 2 horas. Además, se añadió diclorometano, y la mezcla se lavó una vez con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica después de lavar, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano=1:1, que contiene 0,05% de piridina) para dar el
- 40 compuesto objetivo (1009) (4,3 g, rendimiento 89%). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1009).
- compuesto (1009):
- $^{31}\text{P-RMN}$ (162 MHz, CDCl_3) δ : 153,5, 151,9.
- MS (FAB+): m/z 882 [M+Na]⁺
- 45 [Ejemplo 3: Síntesis de amidita-EMM-citidina (1014)]
- Según el esquema E3 a continuación, se sintetizó amidita-EMM-citidina (1014).

Esquema E3



[[1] Síntesis de N⁴-acetil-3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)citidina (1011)]

5 Se destiló azeotrópicamente N⁴-Acetil-3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)citidina (1010) (3,0 g, 5,7 mmol) con tolueno, y el disolvente se evaporó mediante una bomba de vacío. Esta operación se realizó tres veces. La mezcla obtenida de esta forma se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) en una atmósfera de argón, se añadió el reactivo EMM

10 (1004) (2,8 g, 18 mmol), y la mezcla se agitó. La mezcla se enfrió a una temperatura de -45°C, se añadió ácido trifluorometanosulfónico (1,3 g, 8,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Además, se añadió N-yodosuccinimida (2,0 g, 9,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 horas. Al término de la reacción, se añadió trietilamina para extinguir la reacción. Además, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica después de lavar, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se

15 añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y la mezcla se lavó una vez con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica después de lavar se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objetivo (1011) (5,3 g, de producto en bruto). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1011).

compuesto (1011):

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,17(1H, s), 8,30(1H, d, J=7,2 Hz), 7,41 (1H, d, J=7,8 Hz), 5,79 (1H, s), 5,18 (1H, d, J=6,8 Hz), 5,03 (d, 1H, J=7,4 Hz), 4,29 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,23-4,10 (5H, m), 4,03-3,96 (2H, m), 3,87-3,75 (1H, m), 2,76-2,65(2H, m), 2,24(3H, s), 1,11-0,89 (28H, m).

[[2] Síntesis de N⁴-acetil-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)citidina(1012)]

Se disolvió N⁴-acetil-3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)citidina (1011) (5,2 g, 8,1 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) en una atmósfera de argón. A la disolución se añadió trifluoruro de trietilaminahidrógeno (1,6 g, 9,7 mmol), y la mezcla se agitó a una temperatura de 45°C durante 1 hora. Después de agitar, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sedimento precipitado se recogió por filtración. El sedimento de lavó con tetrahidrofurano y se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (1012) (1,5 g, rendimiento 68%). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1012).

compuesto (1012):

¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ: 8,24 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,24 (1H, d, J=7,8 Hz), 5,92 (1H, d, J=2,4 Hz), 5,02 (1H, d, J=6,8 Hz), 4,89 (1H, d, J=6,8 Hz), 4,79-4,74 (2H, m), 4,29 (1H, dd, J=4,9, 2,9 Hz), 4,17 (1H, t, J=6,3 Hz), 4,09-4,05 (1,0H, m), 3,90-3,85 (1H, m), 3,77-3,70 (3H, m), 2,67 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,12 (3H, s).

[[3] Síntesis de N⁴-acetil-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)citidina (1013)]

Se destiló azeotrópicamente N⁴-Acetil-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)citidina (1012) (0,70 g, 1,8 mmol) con piridina, y el disolvente se evaporó por medio de una bomba de vacío. Esta operación se llevó a cabo tres veces. Además, se añadieron cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (0,91 g, 2,7 mmol) y piridina (10 ml), y la mezcla se agitó durante 4 horas. Al término de la reacción, se añadió metanol, y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano al residuo y la mezcla se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica después del lavado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:acetona:hexano=1:1:1, que contiene 0,05% de piridina → 1:1:0, que contiene 0,05% piridina) para dar el compuesto objetivo (1013) (1,1 g, rendimiento 87%). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1013).

compuesto (1013):

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,61(1H, s ancho), 8,49 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,42-7,26 (9H, m), 7,09 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,88-6,86 (4H, m), 5,94 (1H, s), 5,35 (1H, d, J=6,8 Hz), 5,11 (1H, d, J=6,8 Hz), 4,92(1H, d, J=7,3 Hz), 4,87 (1H, d, J=7,3 Hz), 4,49-4,40 (1H, m), 4,29 (1H, d, J=4,9 Hz), 4,15-4,08 (1H, m), 3,86 (t, 2H, J=6,2 Hz), 3,82(s, 6H), 3,63 (dd, 1H, J=10,6, 2,6 Hz), 3,55 (dd, 1H, J=10,6, 2,6 Hz), 2,64 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,56 (d, 1H, J=8,8Hz), 2,21 (3H, s).

[[4] Síntesis de N⁴-acetil-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)citidina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilfosforamidita) (1014)]

Se destiló azeotrópicamente N⁴-Acetil-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)citidina (1013) (1,0 g, 1,4 mmol) con acetonitrilo, y el disolvente se evaporó por medio de una bomba de vacío. Esta operación se llevó a cabo tres veces. Además, en una atmósfera de argón, se añadió tetrazolida de diisopropilamonio (0,27 g, 1,6 mmol) y acetonitrilo (4 ml). Se añadió 2-cianoetil-N,N,N',N'-tetraisopropilfosforodiamidita (0,63 g, 2,1 mmol) disuelta en acetonitrilo (1,5 ml) a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó a una temperatura de 45°C durante 3 horas. Después de agitar, se añadió diclorometano, y la mezcla se lavó una vez con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica después de lavar se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano:acetato de isopropilo = 1:2:1, que contiene 0,1% de trietilamina → acetona:hexano:acetato de etilo = 1:1:1, que contiene 0,1% de trietilamina) para dar el compuesto objetivo (1014) (0,9 g, rendimiento 71%). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1014).

compuesto (1014):

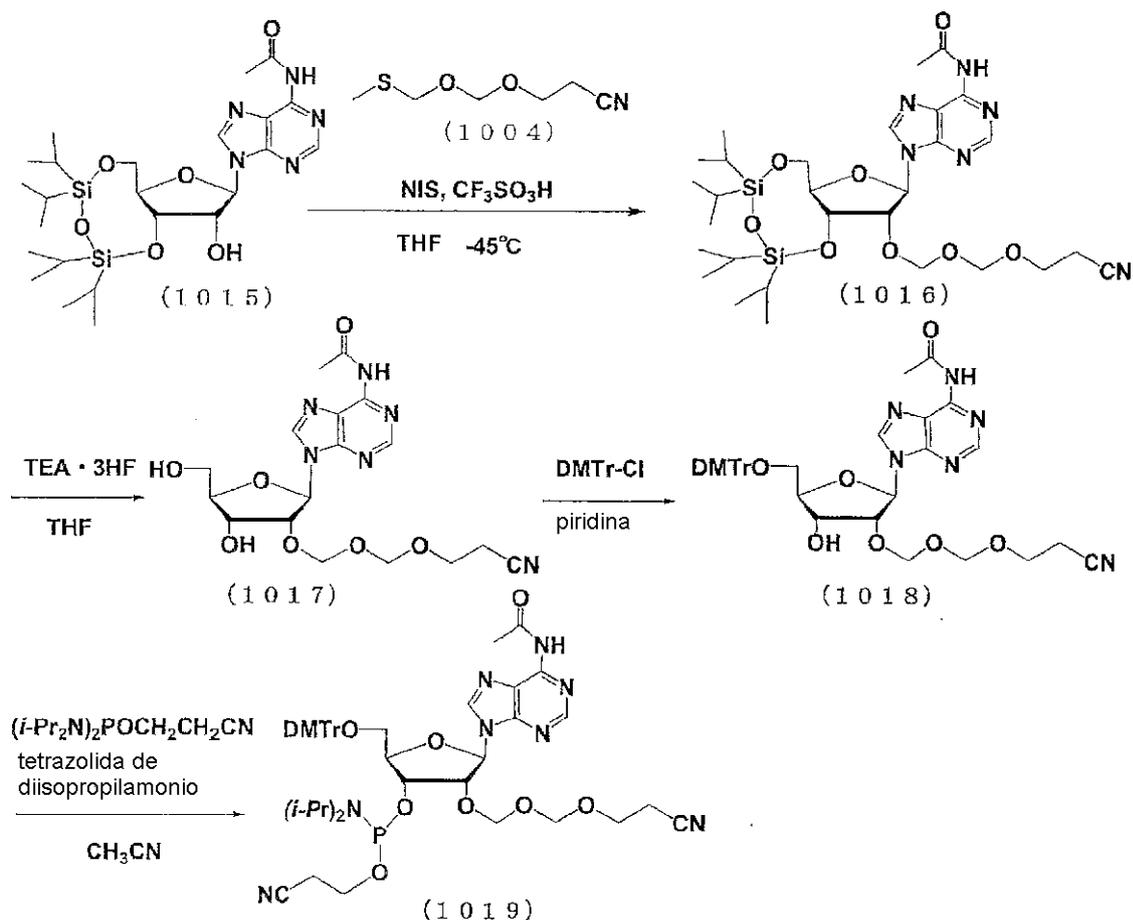
³¹P-RMN (162 MHz, CDCl₃) δ: 153,6, 151,5.

MS(FAB+): m/z 923 [M+Na]⁺

[Ejemplo 4: Síntesis de adenosina-EMM-amidita (1019)]

Según el esquema E4 a continuación, se sintetizó adenosina-EMM-amidita (1019).

Esquema E4

[[1] Síntesis de N⁶-acetil-3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)adenosina (1016)]

Se añadió tolueno a N-acetil-3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)adenosina (1015) (3,0 g, 5,4 mmol), y el disolvente se evaporó por medio de una bomba de vacío. Esta operación se llevó a cabo tres veces, y se destiló el agua azeotrópicamente. La mezcla obtenida de esta forma se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) en una atmósfera de argón, se añadió el reactivo EMM (1004) (2,6 g, 16 mmol) y la mezcla se agitó y enfrió a una temperatura de -45°C. Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (2,4 g, 16 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de agitar, se añadió N-yodosuccinimida (3,7 g, 16 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 horas. Al término de la reacción, se añadió trietilamina para extinguir la reacción. Además, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, dos veces con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó una vez con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objetivo (1016) (8,6 g, producto en bruto). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1016).

compuesto (1016):

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,68 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,33 (1H, s), 6,12 (1H, s), 5,08 (1H, d, J=7,0 Hz), 4,91-4,80 (3H, m), 4,67 (1H, d, J=7,8 Hz), 4,52 (1H, d, J=4,3 Hz), 4,25 (1H, d, J=13,0 Hz), 4,17 (1H, d, J=9,4 Hz), 4,09-4,02 (2H, m), 3,89-3,80 (1H, m), 2,67 (2H, m), 2,63 (3H, s), 1,11-0,98 (28H, m),

[[2] Síntesis de N⁶-acetil-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)adenosina (1017)]

Se disolvió N⁶-acetil-3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)adenosina (1016) (8,2 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió a la disolución trifluoruro de hidrógeno de trietilamina (2,4 g, 15 mmol), y la mezcla se agitó a una temperatura de 45°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sedimento precipitado se recogió por filtración. El sedimento se lavó con tetrahidrofurano y se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (1017) (1,2 g, rendimiento 52%) de cristales primarios solos. A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1017).

compuesto (1017):

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,71 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,66 (1H, s) , 6,17 (1H, d, J=5,8 Hz), 5,41 (1H, d, J=5,4 Hz), 5,20 (2H, m), 4,80-4,73 (3H, m) , 4,65-4,60 (2H, m) , 4,37-4,33 (1H, m) , 4,00-4,01 (1H, m), 3,73-3,64 (1H, m), 3,61-3,51 (2H, m), 2,79-2,64 (2H, m) , 2,22 (3H, s).

5 [[3] Síntesis de N⁶-acetil-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)adenosina (1018)]

Se destiló azeotrópicamente N⁶-acetil-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)adenosina con piridina (1017) (1,0 g, 2,4 mmol), y el disolvente se evaporó por medio de una bomba de vacío. Esta operación se realizó tres veces. A continuación, se agregaron cloruro de 4,4'-dimetoxitritil (0,96 g, 2,8 mmol) y piridina (10 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas. Al término de la reacción, se añadió metanol, la mezcla se concentró a presión reducida, y se añadió diclorometano al residuo. La disolución obtenida se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano:acetato de etilo=1:2:2, que contiene 0,05% de piridina → 1:1:1, que contiene 0,05% de piridina) para dar el compuesto objetivo (1018) (1,3 g, rendimiento 76%). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1018)

compuesto (1018):

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,62-8,58 (2H, m), 8,17 (1H, s), 7,46-7,39 (2H, m), 7,37-7,20 (7H, m), 6,87-6,79 (4H, m), 6,20 (1H, d, J=4,9 Hz), 5,03-4,75 (3H, m), 4,52 (1H, s), 4,30-4,23 (1H, m), 4,12 (2H, d, J=7,3 Hz), 3,79 (6H, s), 3,79-3,69 (2H, m), 3,52-3,44 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,58 (1H, d, J=5,5 Hz), 2,51 (2H, t, J=5, 9 Hz).

20 [[4] Síntesis de N⁶-acetil-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)adenosina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilfosforamidita) (1019)]

Se destiló azeotrópicamente N⁶-acetil-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)adenosina con piridina (1018) (1,0 g, 1,4 mmol), y el disolvente se evaporó por medio de una bomba de vacío. Esta operación se realizó tres veces. Además, en una atmósfera de argón, se añadieron tetrazolida de diisopropilamonio (0,31 g, 1,8 mmol) y acetonitrilo (3 ml). Se añadió a la disolución de reacción 2-cianoetil-N,N,N',N'-tetraisopropilfosforodiamidita (0,54 g, 1,8 mmol) disuelta en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla se agitó a una temperatura de 40°C durante 4 horas. Además, se añadió diclorometano, y la mezcla se lavó una vez con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica después del lavado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano:acetato de etilo=2:2:1, que contiene 0,1% de trietilamina) para dar el compuesto objetivo (1019) (1,1 g, rendimiento 73%). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1019).

compuesto (1019):

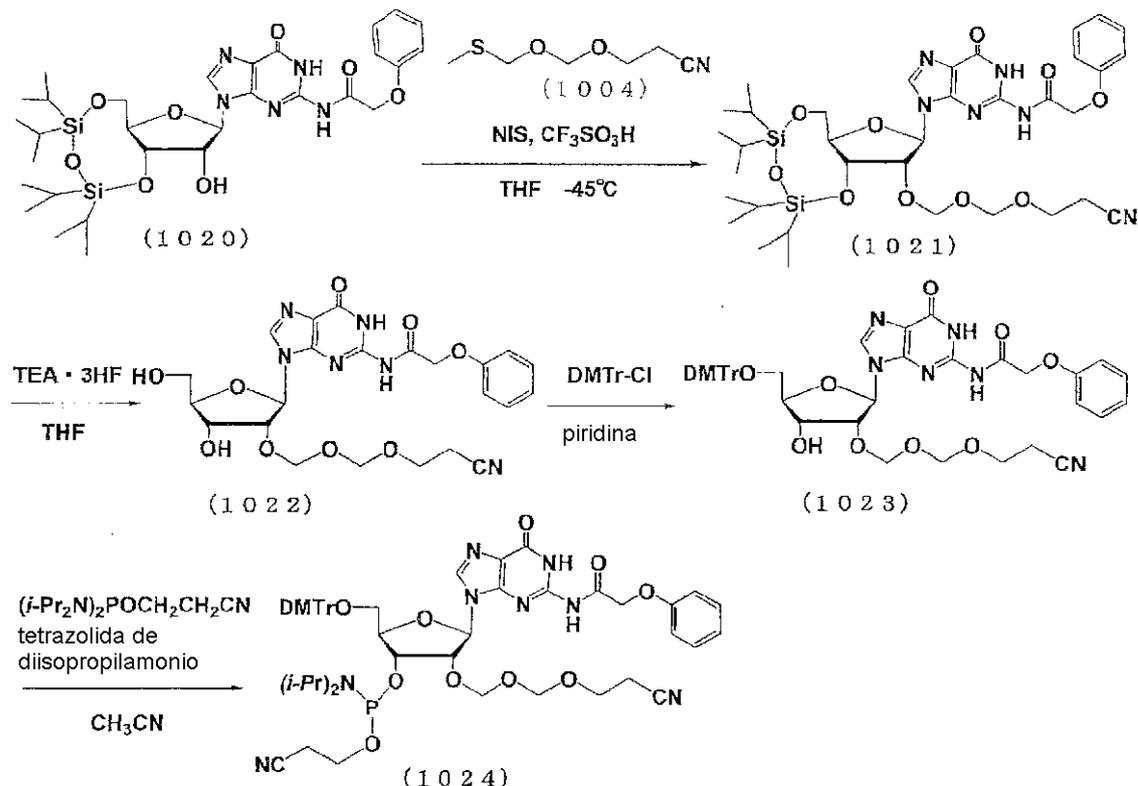
$^{31}\text{P-RMN}$ (162 MHz, CDCl₃) δ : 152,7, 152,6.

35 MS (FAB+): m/z 947 [M+Na]⁺, 925 [M+H]⁺

[Ejemplo 5: Síntesis de guanosina-EMM-amidita (1024)]

Según el esquema E5 a continuación, se sintetizó guanosina-EMM-amidita (1024).

Esquema 5

[[1] Síntesis de N²-fenoxiacetil-3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)guanosina (1021)]

Se disolvió N²-fenoxiacetil-3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)guanosina (1020) (3,5 g, 5,3 mmol) en tetrahidrofurano, se añadió tolueno, y el disolvente se evaporó por medio de una bomba de vacío. Esta operación se realizó tres veces, y el agua se destiló azeotrópicamente. La mezcla obtenida de esta forma se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) en una atmósfera de argón, y se añadió el reactivo EMM (1004) (2,6 g, 16 mmol), y la mezcla se agitó y se enfrió a una temperatura de -45°C, se añadió ácido trifluorometanosulfónico (2,4 g, 16 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió N-yodosuccinimida (3,6 g, 16 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 5 horas. Al término de la reacción, se añadió trietilamina para extinguir la reacción. Además, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, dos veces con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica después de lavar se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y la mezcla se lavó una vez con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objetivo (1021) (8,2 g del producto en bruto). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1021).

compuesto (1021):

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,79 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,41-7,34 (2H, m), 7,13-6,97 (3H, m), 5,94 (1H, s), 5,08, 4,97 (2H, 2d, J=7,2Hz), 4,87-4,67 (2H, m), 4,51-4,46(1H, dd, J=9,3, 4,9 Hz), 4,33-4,24 (2H, m), 4,15 (1H, d, J=9,3 Hz), 4,02 (1H, dd, J=13,2, 2,4 Hz), 3,77-3,71 (2H, m), 2,76-2,53 (2H, m), 1,11-0,94 (28H, m).

[[2] Síntesis de N²-fenoxiacetil-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)guanosina (1022)]

Se disolvió N²-fenoxiacetil-3',5'-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)guanosina (1021) (8,0 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió trifluoruro de hidrógeno de trietilamina (2,0 g, 12 mmol), y la mezcla se agitó a una temperatura de 35°C durante 2 horas. Se añadió tolueno al filtrado, y la mezcla se decantó. Se añadió dietiléter y la mezcla se decantó. Esta operación se repitió hasta que se obtuvieron cristales. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (1022) (0,90 g, rendimiento 38%) de los cristales primarios solos. A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1022).

compuesto (1022):

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,78 (2H, s ancho), 8,32 (1H, s), 7,41-7,31 (2H, m), 7,07-6,98 (3H, m), 6,00 (1H, d, J=5,8Hz), 5,37 (1H, s), 5,18 (1H, s), 4,88 (2H, s), 4,85-4,78 (2H, m), 4,72-4,59(3H, m), 4,34 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,75-3,56 (3H, m), 2,79-2,69 (2H, m).

5 [[3] Síntesis de N²-fenoxiacetil-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)guanosina (1023)]

Se destiló azeotrópicamente N²-fenoxiacetil-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)guanosina (1022) (0,70 g, -1,3 mmol) con piridina, y el disolvente se evaporó por medio de una bomba de vacío. Esta operación se realizó tres veces. La mezcla obtenida de esta forma de disolvió en piridina (7 ml) y tetrahidrofurano (7 ml) en una atmósfera de argón, se agregaron tamices moleculares 4A, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió cloruro de 10 4,4'-dimetoxitritilo (0,54 g, 1,6 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 4 horas. Al término de la reacción, se añadió diclorometano, y la mezcla se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica después de lavar se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:acetonitrilo:metanol=300:100:8, que contiene 15 0,05% piridina) para dar el compuesto objetivo (1023) (0,80 g, rendimiento 73%). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1023).

compuesto (1023):

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,82(1H, s), 8,63 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,43-7,21 (9H, m), 6,86-6,82 (4H, m), 6,06 (1H, d, J=5,9 Hz), 4,95 (1H, t, J=5,7 Hz), 4,78 (2H, m), 4,67-4,63 (2H, m), 4,50-4,45 (1H, m), 4,30-4,26 (1H, m), 3,81 (6H, s), 3,79-3,67 (2H, m), 3,44 (2H, dd, J=10,6, 3,7 Hz), 2,91 (1H, s), 2,64-2,56 (2H, m), 1,66 (3H, s).

[[4] Síntesis de N²-fenoxiacetil-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)guanosina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilfosforamidita) (1024)]

Se destiló azeotrópicamente N²-fenoxiacetil-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)guanosina (1023) (0,70 g, 0,84 mmol) con piridina, y el disolvente se evaporó por medio de una bomba de vacío. Esta operación se realizó tres veces. A la mezcla obtenida de esta forma se le agregaron tetrazolida de diisopropilamonio (0,16 g, 0,92 mmol) y acetonitrilo (2 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió a la disolución de reacción 2-cianoetil-N,N',N'-tetraisopropilfosforodiamidita (0,51 g, 1,7 mmol) disuelta en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla se agitó a una temperatura de 40°C durante 5 horas. Después de agitar, se añadió diclorometano, y la mezcla se lavó una vez con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con una disolución acuosa saturada de 30 cloruro de sodio. La capa orgánica después de lavar se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:acetonitrilo=40:1, que contiene 0,1% de trietilamina) para dar el compuesto objetivo (1024) (0,56 g, rendimiento 65%). A continuación se muestra el valor del análisis instrumental del compuesto (1024).

compuesto (1024):

35 ³¹P-RMN (162 MHz, CDCl₃) δ: 152,7, 152,6.

MS (FAB+): m/z 1.055 [M+Na]⁺, 1.033 [M+H]⁺

Ejemplo 6: Síntesis de uridina 40-mer (U40mer) usando uridina-EMM-amidita (1009)]

Usando la uridina-EMM-amidita (1009) sintetizada en el Ejemplo 2 y un sintetizador automático de ácido nucleico (sintetizador de ADN/ARN Expedite 8909: marca comercial de Applied Biosystems), se sintetizó una uridina 40-mer 40 mostrada por la secuencia de la siguiente SEQ ID NO:1.

5'-UUU-3' (SEQ ID NO:1).

Para la síntesis de la uridina 40-mer en este Ejemplo, se usó como vehículo de fase sólida un vehículo de fase sólida CGP, en el que se une 2'-O-ter-butildimetilsilil-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)uridina por medio de un conector. Además, se usó 5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O-(2-cianoetoximetoximetil)uridina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilfosforamidita), por ejemplo, uridina-EMM-amidita (1009), como un compuesto de monómero de ácido nucleico, se usó 5-bencilmercaptop-1H-tetrazol como un agente de condensación, se usó una disolución de yodo como un oxidante, y se usó una disolución de ácido fenoxiacético y una disolución de N-metilimidazol como disoluciones de protección. En estas condiciones, el compuesto de monómero de ácido nucleico antes mencionado, se condensó 39 veces, se desprotegió el grupo hidroxilo terminal 5' en la fase sólida, y se llevó a cabo la escisión del 50 vehículo de fase sólida CPG y la desprotección de cada sitio de ácido fosfórico usando una mezcla acuosa concentrada de amoniaco-etanol (3:1) a 40°C durante 4 horas. La mezcla de reacción obtenida de esta forma se concentró a presión reducida y se hizo reaccionar en una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en DMSO que contiene 0,67% de nitrometano a 30°C durante 4 horas para desproteger el grupo hidroxilo de la posición 2'. Se añadió etanol a la disolución obtenida de esta forma para permitir la precipitación, y el precipitado se disolvió en

agua para inyección, para dar una disolución acuosa que contiene el compuesto objetivo (uridina 40-mer).

Los resultados del análisis de uridina de 40 mer obtenidos anteriormente mediante HPLC se muestran en la Fig.1. Tal como se muestra en la figura, dado que se obtuvo un pico pronunciado casi simple, se sugirió que el de 40 mer objetivo se obtuvo con alta pureza. La pureza de la uridina de 40 mer se calcula basada en la intensidad del pico de la figura 1 y era del 74,64% (relación en masa) tal como se muestra en la figura. Además, se separó la parte del pico principal y se purificó mediante HPLC y se analizó de nuevo mediante HPLC. Los resultados se muestran en la figura 2. Tal como se muestra en la figura, dado que la intensidad del pico de impureza disminuyó adicionalmente en comparación con la figura 1, se sugirió que la pureza del de 40 mer objetivo se volvió mayor. La pureza de la uridina de 40 mer calculada basada en la intensidad del pico en la figura 2 era del 99,61% (relación en masa) tal como se muestra en la figura. Además, los resultados de la espectrometría de masas (gráfica del espectro de masas) de esta mezcla de reacción se muestran en la figura 3. Tal como se muestra en la figura, se observó el pico de ion molecular del peso molecular 12.184,52. Dado que este peso molecular coincidió bien con el valor calculado (12.184,66) del peso molecular de la uridina de 40 mer objetivo (U40mer), se confirmó que se obtuvo la uridina de 40 mer objetivo (U40mer).

El análisis por HPLC de la uridina de 40 mer (U40mer) se llevó a cabo usando un instrumento (sistema de HPLC) de SHIMADZU CORPORATION, y se realizó la espectrometría de masas usando un instrumento de Waters (SYNAPT G2 (nombre comercial)). Además, también se puede realizar la síntesis de oligómero usando citidina-EMM-amidita (1C^{AC}) (o (1014)), adenosina-EMM-amidita (1A^{AC}) o guanosina-EMM-amidita (IG^{Pac}) de la misma manera que en la síntesis de la uridina de 40 mer (U40mer).

[Ejemplo 7: Síntesis de ARN usando 4 tipos de EMM-amiditas]

Usando los 4 tipos de EMM-amiditas de uridina-EMM-amidita (1009) sintetizada en el Ejemplo 2, citidina-EMM-amidita (1014) sintetizada en el Ejemplo 3, adenosina-EMM-amidita (1019) sintetizada en el Ejemplo 4, y la guanosina-EMM-amidita (1024) sintetizada en el Ejemplo 5, se sintetizaron los ARNs mostrados por las siguientes secuencias de SEQ ID NOS: 2-4.

5' - AUACUAUUCGACACGCGAAGUCCCCACACCGGAACUUCGCGUGUCGAAUAGUAUUCUUCGG-3' (SEQ ID NO: 2)

5' - AGCAGCUGUACAUUGACUUUAGCCCCACACCGGCUAAAGUCAUUGUACAGCUGCUUCUUCGG-3' (SEQ ID NO: 3)

5' - CUUCGCGUGUCGAAUAGUAUU-3' (SEQ ID NO: 4)

De la misma forma que en el Ejemplo 6, excepto que se usaron los 4 tipos de EMM-amiditas de la uridina-EMM-amidita (1009), citidina-EMM-amidita (1014), adenosina-EMM-amidita (1019) y guanosina-EMM-amidita (1024) como compuestos de monómero de ácido nucleico, se realizó la síntesis en este Ejemplo. Más específicamente, en lugar de las 39 veces de condensación de la uridina-EMM-amidita (1009), los 4 tipos antes mencionados de las EMM-amiditas se condensaron del lado 3' al lado 5' un número determinado de veces (61 veces en la síntesis de las SEQ ID NOS: 2 y 3, 20 veces en la síntesis de la SEQ ID NO: 4), según cualquiera de las SEQ ID NOS: 2 a 4. Todas las condiciones distintas de ésta, fueron las mismas que las del Ejemplo 6.

Los ARNs de las SEQ ID NOS: 2 a 4 sintetizados anteriormente, se analizaron cada uno mediante HPLC. Como resultado, se obtuvo en todos ellos un pico pronunciado, en su mayoría simple. Esto sugiere que los ARNs objetivo de las SEQ ID NOS: 2 a 4 se obtuvieron con alta pureza. Los resultados del análisis de HPLC antes mencionado se muestran con mayor detalle a continuación.

La pureza del ARN de la SEQ ID NO: 2 sintetizado anteriormente se calculó basado en la relación de la intensidad pico de HPLC antes mencionado y se encontró que era de 84,27% (relación en masa). Este valor numérico muestra el rendimiento de la síntesis de la EMM-amidita sometida 61 veces a la reacción de condensación. Esto es, el rendimiento de la síntesis de una reacción de condensación simple fue tan alta como de 99,72% (relación en masa). Según la espectrometría de masas de la mezcla de reacción, se observó un pico de un ion molecular de peso molecular de 19.756,13. Este peso molecular coincidía bien con el valor calculado (19.755,71) del peso molecular del ARN mostrado por la SEQ ID NO: 2. De ahí, se confirmó que se obtuvo el ARN objetivo de la SEQ ID NO: 2. Además, se separó la parte del pico principal de HPLC antes mencionado y se purificó y analizó nuevamente mediante HPLC. Como resultado, dado que la intensidad de pico de la impureza disminuyó adicionalmente, se sugirió que se volvió mayor la pureza del ARN objetivo de la SEQ ID NO: 2. La pureza del ARN de la SEQ ID NO: 2 calculada basada en la relación de intensidad de pico después de la separación y purificación antes mencionada del pico principal, era de 96,47% (relación en masa).

Además, la pureza del ARN de la SEQ ID NO:3 sintetizado anteriormente, se calculó basado en la relación de la intensidad de pico de HPLC antes mencionado y se encontró que era de 79,65% (relación en masa). Este valor numérico muestra el rendimiento de la síntesis de la EMM-amidita sometida a 61 veces de reacción de condensación. Esto es, el rendimiento de la síntesis de una sola reacción de condensación era tan alta como alrededor de 99,63% (relación en masa). Según la espectrometría de masas de la mezcla de reacción, se observó

un pico de ion molecular de peso molecular 19.755,70. Este peso molecular coincidía bien con el valor calculado (19.755,71) del peso molecular del ARN mostrado por SEQ ID NO:3. De ahí, se confirmó que se obtuvo el ARN objetivo de la SEQ ID NO:3. Además, la parte del pico principal de HPLC antes mencionado se separó y purificó y se analizó de nuevo mediante HPLC. Como resultado, la intensidad de pico de la impureza disminuyó adicionalmente.

5 La pureza del ARN de la SEQ ID NO:3 calculado basada en la relación de la intensidad de pico después de la separación y purificación antes mencionada del pico principal era del 95,37% (relación en masa), y la pureza era mayor que la observada antes de la separación y purificación antes mencionada del pico principal.

Además, la pureza del ARN de la SEQ ID NO:4 sintetizado anteriormente, se calculó basado en la relación de intensidad de pico de HPLC antes mencionado y se encontró que era del 86,67% (relación en masa). Según la espectrometría de masas de la mezcla de reacción, se observó un pico de ion molecular de peso molecular de 6.650,69. Este peso molecular coincidía bien con el valor calculado (6.650,94) del peso molecular del ARN mostrado por la SEQ ID NO:4. De ahí se confirmó que se obtuvo el ARN objetivo de la SEQ ID NO:4. Además, la parte del pico principal se separó y purificó mediante HPLC. Como resultado, el ARN de la SEQ ID NO:4 se puede obtener aún con mayor pureza.

15 Tal como se mencionó anteriormente, según este Ejemplo, se confirmó que el ARN de la secuencia se puede sintetizar usando varios tipos de EMM-amidita que corresponden a los distintos tipos de bases. Los dispositivos de medida usados para HPLC y MS fueron iguales que los del Ejemplo 6.

Esta solicitud está basada en una solicitud de Patente No. 2011-184196 presentada en Japón (fecha de presentación: Agosto 25, 2011).

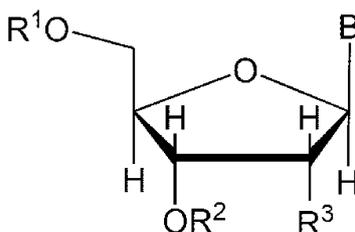
20 Aplicabilidad industrial

Tal como se explicó anteriormente, según el éter, y el método de producción del éter de la presente invención, se puede proporcionar una fosforamidita, que se puede producir con bajo coste y puede producir un ácido nucleico con alto rendimiento y con alta pureza. Además, de acuerdo con el método de producción de un ácido nucleico, se puede producir un ácido nucleico con alto rendimiento y con alta pureza usando la fosforamidita antes mencionada.

25 El uso del éter producido por medio de la presente invención no está particularmente limitado, y se puede usar para una amplia gama de usos. Según la presente invención, por ejemplo, se pueden usar preferiblemente como productos farmacéuticos o intermediarios de síntesis de los mismos, dado que se pueden obtener a bajo coste, con alto rendimiento, con alta pureza.

30 Divulgación adicional que puede incluir objeto que se extiende más allá del alcance de las reivindicaciones adjuntas, pero que no está destinada a formar parte de la invención como se define por dichas reivindicaciones:

1. Un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1), uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales:



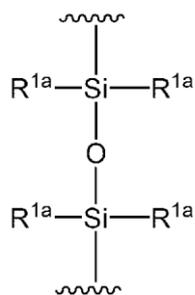
(1)

en dicha fórmula química (1),

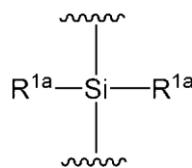
35 B es un grupo atómico que tiene un esqueleto de base de ácido nucleico, y que tiene opcionalmente un grupo protector,

R¹ y R² son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo protector,

o R¹ y R² en conjunto forman opcionalmente un grupo atómico representado por la siguiente fórmula química (R¹R²A) o (R¹R²B):



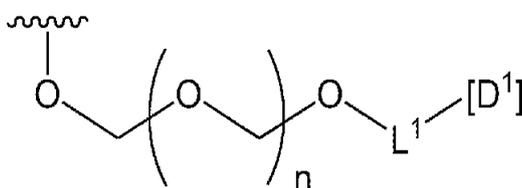
(R¹ R² A)



(R¹ R² B)

el R^{1a} respectivo puede ser igual o diferente y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada,

R³ es un grupo representado por la siguiente fórmula química (R³):



(R³)

5

en dicha fórmula química (R³),

L¹ es un grupo etileno (-CH₂CH₂-), en donde los átomos de hidrógeno además de un átomo de hidrógeno unido a la posición α con respecto a [D¹] están opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada,

10 n es un número entero positivo, y

[D¹] es un grupo aceptor de electrones.

2. El compuesto de glicósido según 1, en el que, en dicha fórmula química (1),

[D¹] es un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo, halógeno, un grupo arilsulfonilo, un grupo trihalometilo o un grupo trialquilamino,

15 uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

3. El compuesto de glicósido de acuerdo con 1 o 2, en donde, en dicha fórmula química (1),

L¹ es un grupo etileno no sustituido (-CH₂CH₂-), uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

4. El compuesto de glicósido de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 3, en el que, en dicha fórmula química (1),

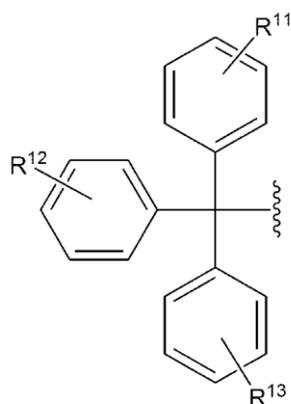
20 n está dentro del intervalo de 1 a 30,

uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros del mismo o una de sus sales.

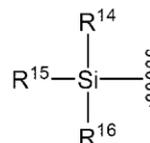
5. El compuesto de glicósido de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 4, en el que, en dicha fórmula química (1),

R¹ es un átomo de hidrógeno, o un sustituyente representado por cualquiera de las siguientes fórmulas químicas (R^{1A}), (R^{1B}), (R^{1C}) y (R^{1D}), uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros del mismo o una de sus sales:

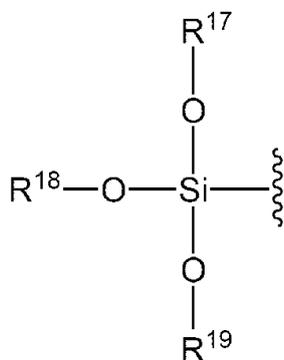
25



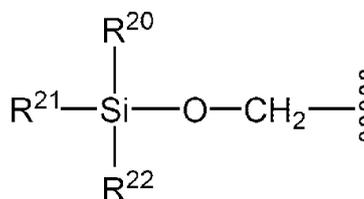
(R¹ A)



(R¹ B)



(R¹ C)



(R¹ D)

en dicha fórmula química (R¹A)

5 R¹¹-R¹³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, o están ausentes,

R¹¹-R¹³ están, cuando están presentes, respectivamente presentes individualmente o en pluralidad, cuando están presentes en pluralidad, pueden ser iguales o diferentes,

en dicha fórmula química (R¹B),

10 R¹⁴-R¹⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada,

en dicha fórmula química (R¹C),

15 R¹⁷-R¹⁹ son cada uno es un átomo de hidrógeno, halógeno, un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada, un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alcoxialquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo aminoalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heterociclilalqueno de cadena lineal o ramificada, un grupo heteroarilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo sililo, un grupo sililoxialquilo, un grupo mono-, di- o tri-alquilsililo, o un grupo mono-, di- o tri-alquilsililoxialquilo, que pueden ser iguales o diferentes,

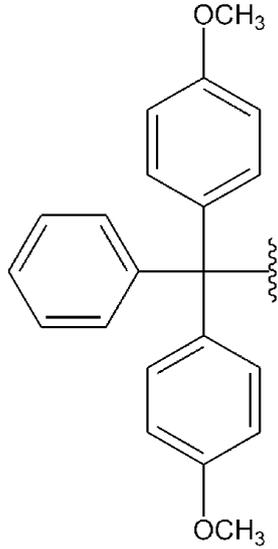
20

en dicha fórmula química (R¹D),

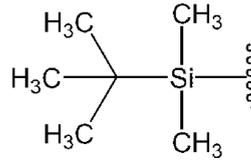
R²⁰-R²² pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada.

6. El compuesto de glicósido de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 4, en el que, en dicha fórmula química (1),

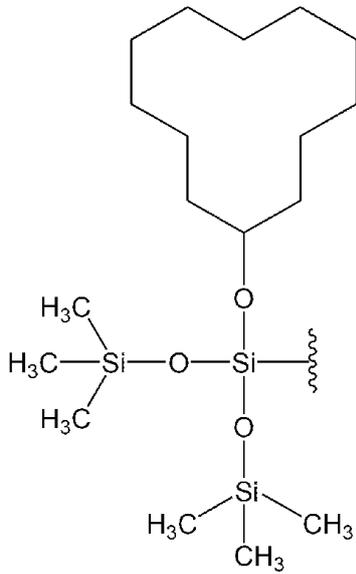
R¹ es un átomo de hidrógeno, o un sustituyente representado por la siguiente fórmula química (R¹Aa), (R¹Ba), (R¹Ca) y (R¹Cb), o (R¹Da),



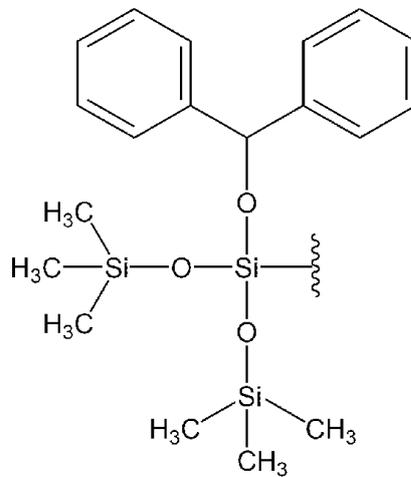
(R¹ A a)



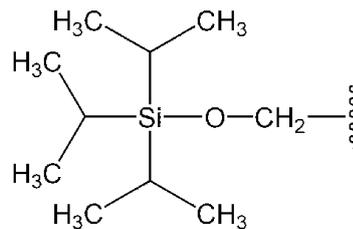
(R¹ B a)



(R¹ C a)



(R¹ C b)



(R¹ D a)

5 uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

7. El compuesto de glicósido según uno cualquiera de 1 a 4, en el que, en dicha fórmula química (1),

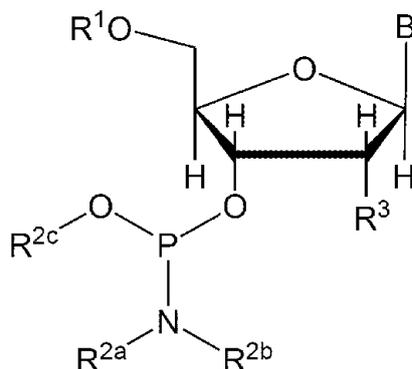
R^1 y R^2 en conjunto forman un grupo atómico representado por dicha fórmula química (R^1R^2A) o (R^1R^2B),
en dicha fórmula química (R^1R^2A) o (R^1R^2B),

5 R^{1a} puede ser igual o diferente y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada,

uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

8. El compuesto de glicósido según uno cualquiera de 1 a 6, en el que el compuesto de glicósido representado por dicha fórmula química (1) es el compuesto de glicósido representado por dicha fórmula química (2),

uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales:



(2)

10

en dicha fórmula química (2),

B , R^1 y R^3 son tal como se define para dicha fórmula química (1), con tal de que R^1 sea un grupo protector,

R^{2a} y R^{2b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o cualquier sustituyente,

15 o R^{2a} y R^{2b} forman opcionalmente un anillo no aromático, junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, dicho anillo no aromático opcionalmente tiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, además de dicho átomo de nitrógeno, y opcionalmente tiene un sustituyente, y

R^{2c} es un átomo de hidrógeno, un grupo aceptor de electrones o cualquier sustituyente, que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo aceptor de electrones [D^2].

9. El compuesto de glicósido según 8, en el que, en dicha fórmula química (2),

20 R^{2a} y R^{2b} son cada uno un átomo de hidrógeno, halógeno, un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada, un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alcóxialquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo aminoalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heterociclilalqueno de cadena lineal o ramificada, un grupo heterociclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heteroarilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo sililo, un grupo sililoxialquilo, un grupo mono-, di- o tri-alquilsililo, o un grupo mono-, di- o tri-alquilsililoxialquilo, que está opcional y adicionalmente sustituido con un grupo aceptor de electrones, o R^{2a} y R^{2b} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo no aromático de 5 o 6 miembros, en el que el anillo no aromático puede o no tener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre además de dicho átomo de nitrógeno, y puede o no tener adicionalmente un sustituyente,

30

uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales;

10. El compuesto de glicósido según 8, en el que, en dicha fórmula química (2),

R^{2a} y R^{2b} cada uno son un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, o un grupo t-butilo, o R^{2a} y R^{2b} forman, junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo piperidilo, un grupo morfolino, un grupo pirrolidilo, un grupo tiomorfolino, u otro grupo alicíclico que contiene nitrógeno,

o uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

5 11. El compuesto de glicósido según uno cualquiera de 8 a 10, en el que, en dicha fórmula química (2),

R^{2c} es un átomo de hidrógeno, halógeno, un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada, un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alcoxialquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo aminoalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heterociclilalquenilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heterociclilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo heteroarilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo sililo, un grupo sililoxialquilo, un grupo mono-, di- o tri- alquilsililo, o un grupo mono-, di- o tri- alquilsililoxialquilo, y puede estar o no sustituido preferible y adicionalmente con un grupo aceptor de electrones [D^2],

uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

12. El compuesto de glicósido según uno cualquiera de 8 a 10, en el que, en dicha fórmula química (2),

R^{2c} es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado sustituido con un grupo aceptor de electrones [D^2],

uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

20 13. El compuesto de glicósido según uno cualquiera de 8 a 12, en el que, en dicha fórmula química (2),

dicho grupo aceptor de electrones [D^2] para R^{2c} es un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo, halógeno, un grupo arilsulfonilo, un grupo trihalometilo, o un grupo trialquilamino,

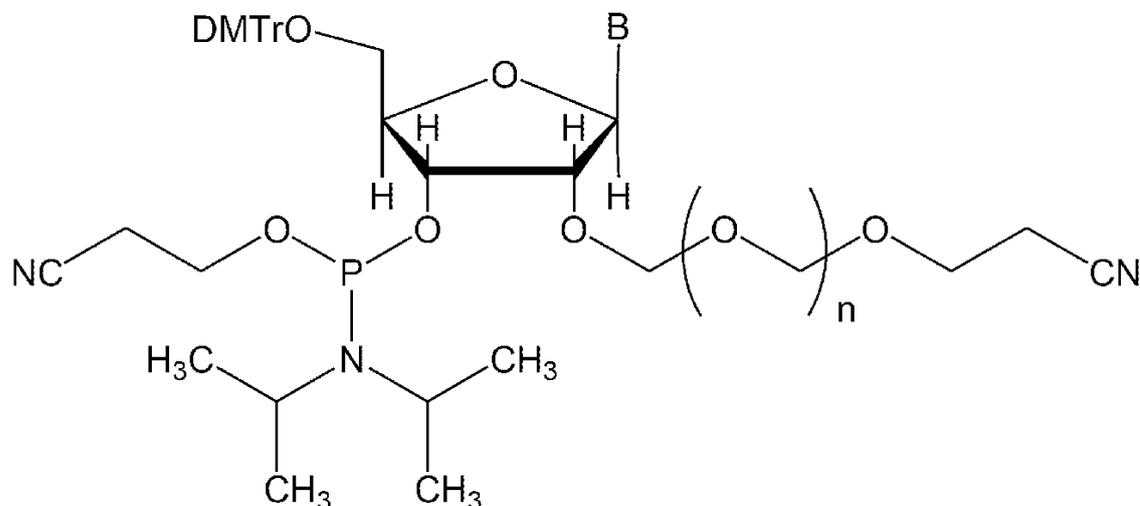
uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

14. El compuesto de glicósido según uno cualquiera de 8 a 12, en el que, en dicha fórmula química (2),

25 R^{2c} es particular y preferiblemente un grupo alquenilo o un grupo etinilo, o forman, junto con [D^2], un grupo cianoetilo sustituido con un grupo aceptor de electrones [D^2],

uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

30 15. El compuesto de glicósido según una cualquiera de 1 a 6 y de 8 a 14, en el que el compuesto de glicósido representado por dicha fórmula química (1) es el compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (3):



(3)

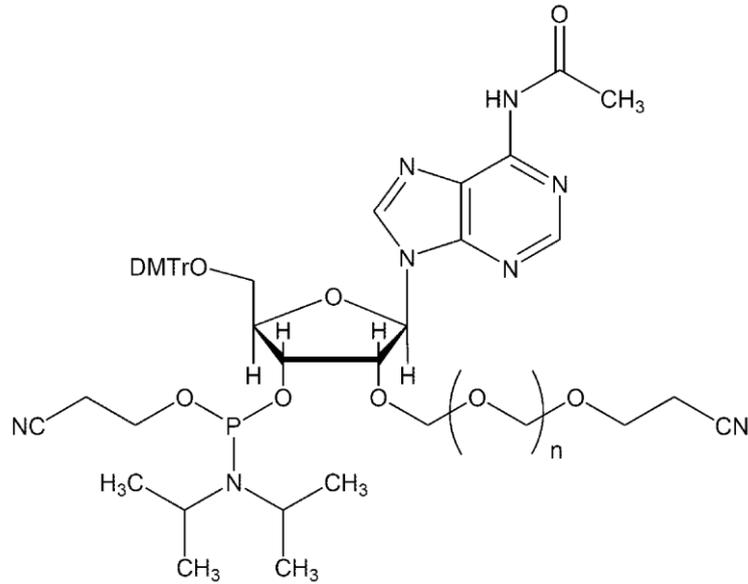
en dicha fórmula química (3),

B y n son tal como se definen para dicha fórmula química (1), y

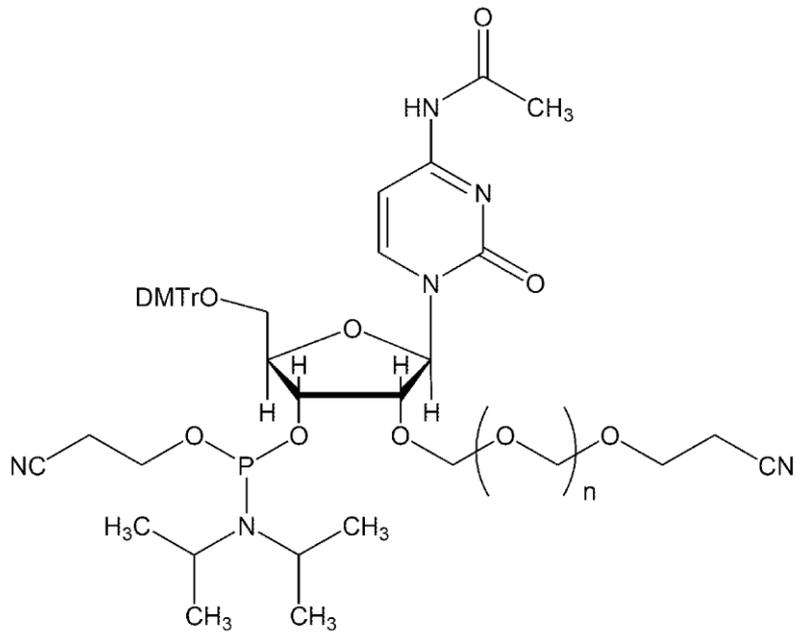
DMTr es un grupo 4,4'-dimetoxi(trifenilmetilo),

uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

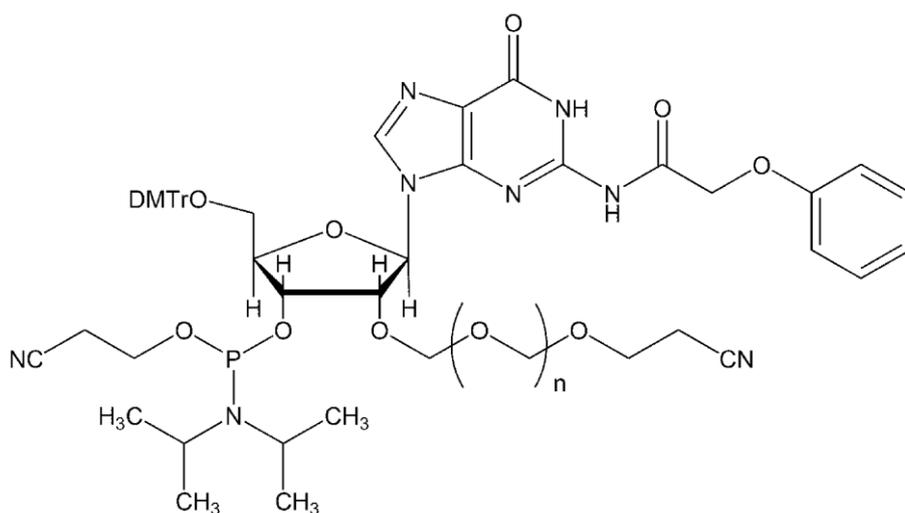
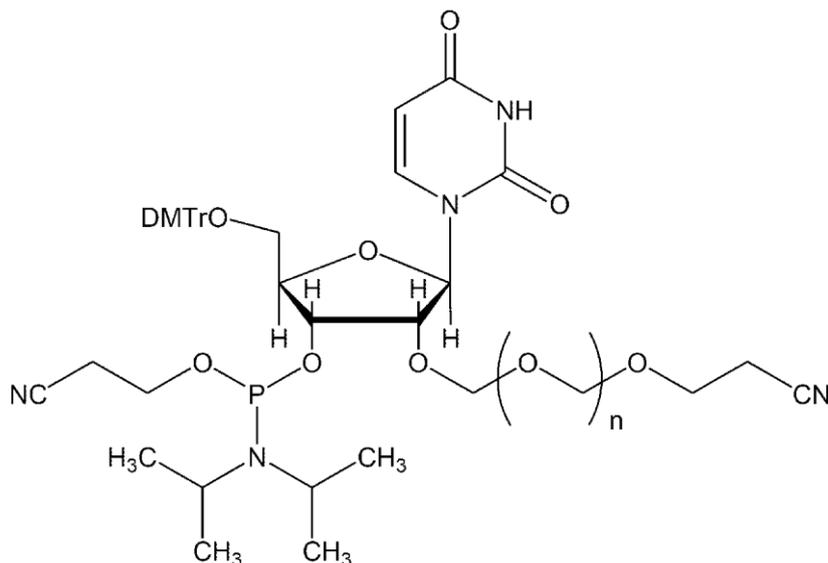
- 5 16. El compuesto de glicósido según 1, en el que el compuesto de glicósido representado por dicha fórmula química (1), es un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1A^{Ac}), (1C^{Ac}), (1G^{Pac}) o (1U):



(1 A^{Ac})



(1 C^{Ac})

(1G^{Pac})

(1U)

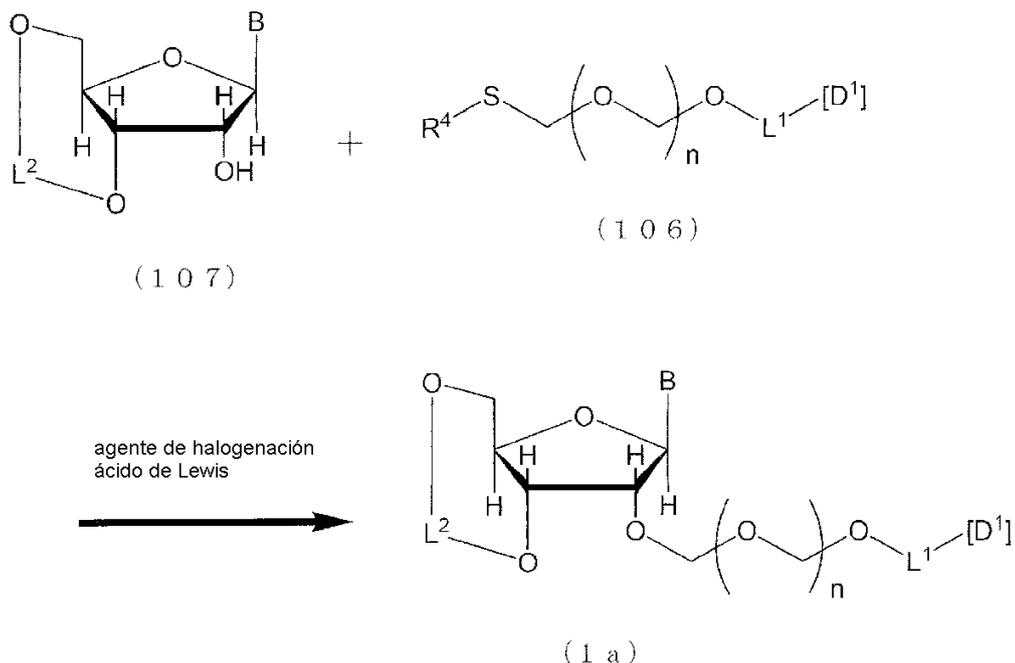
en dichas fórmulas químicas (1A^{Ac}), (1C^{Ac}), (1G^{Pac}) y (1U), n es tal como se define para dicha fórmula química (1), uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

- 5 17. El compuesto de glicósido según uno cualquiera de 1 a 16, en donde, en dicha fórmula química (1), n=1, uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

18. Un método para producir un compuesto de glicósido según uno cualquiera de 1 a 17, uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales,

- 10 que comprende una etapa de acoplamiento que incluye una reacción de acoplamiento de un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (107) y un éter representado por la siguiente fórmula química (106), en presencia de un agente de halogenación y un ácido de Lewis para dar un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1a),

- 15 en el que el compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1a) es el compuesto de glicósido que es un compuesto de glicósido en el que R¹ y R² en dicha fórmula química (1) juntos forman un grupo atómico representado por dicha fórmula química (R¹R²A) o (R¹R²B),



en dichas fórmulas químicas (107) y (1a),

L^2 es un grupo atómico representado por dicha fórmula química (R^1R^2A) o (R^1R^2B),

B es tal como se define para dicha fórmula química (1),

5 en dicha fórmula química (106),

R^4 es un grupo hidrocarbonado, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada, un grupo arilo, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o ramificada, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada, y

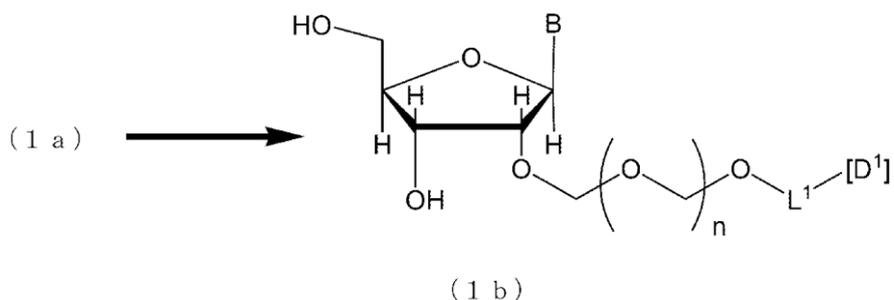
10

en dichas fórmulas químicas (106) y (1a),

L^1 , n y $[D^1]$ son tal como se define para dicha fórmula química (1).

19. El método de producción según 18, que comprende además una etapa de desprotección para retirar dicho grupo atómico L^2 del compuesto de glicósido representado por la fórmula química (1a) para producir un compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1b), y el compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1b) es un compuesto de glicósido de dicha fórmula química (1) en la que R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno:

15

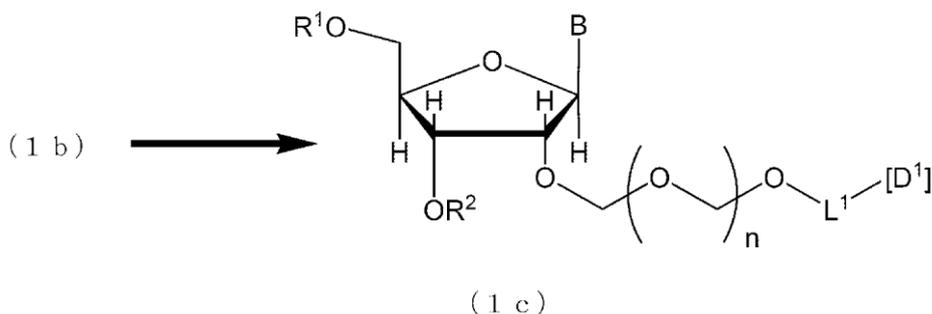


en dicha fórmula química (1b),

20 B , L^1 , n y $[D^1]$ son tal como se define para la fórmula química (1).

20. El método de producción según 19, que comprende además opcionalmente una etapa de introducción de un grupo protector para introducir grupos de protección R^1 y R^2 en dicha fórmula química (1b) para producir un

compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1c), y el compuesto de glicósido representado por la siguiente fórmula química (1c) es un compuesto de glicósido de dicha fórmula química (1), en la que R¹ y R² son, excepto para átomos de hidrógeno, dichas fórmulas químicas (R¹R²A) y (R¹R²B):

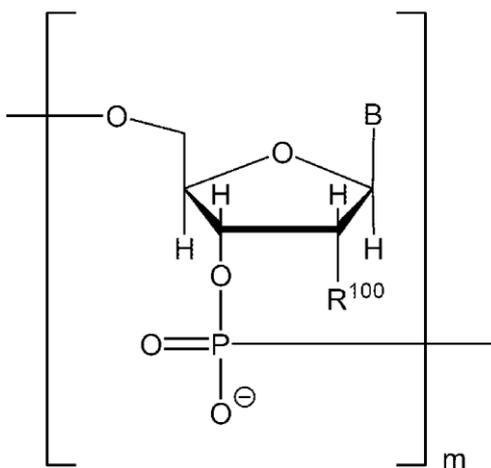


5 en dicha fórmula química (1c),

R¹ y R² son R¹ y R² en dicha fórmula química (1), pero excluyendo un átomo de hidrógeno y dichas fórmulas químicas (R¹R²A) y (R¹R²B), y

B, L¹, n y [D¹] son tal como se define para dicha fórmula química (1).

10 21. Un método para producir un ácido nucleico que comprende una estructura representada por la siguiente fórmula química (I), que comprende una etapa de condensación para una reacción de condensación del compuesto de glicósido según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 17:



en dicha fórmula química (I), B es tal como se define para dicha fórmula química (1), (2) o (3),

R¹⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

15 el B respectivo puede ser igual o diferente, y el R¹⁰⁰ respectivo puede ser igual o diferente, y

m es un número entero positivo.

22. El método de producción según 21, en el que, en dicha fórmula química (I), cada R¹⁰⁰ es un grupo hidroxilo.

23. El método de producción según 21, en el que, en dicha fórmula química (I), cada R¹⁰⁰ es un átomo de hidrógeno, y

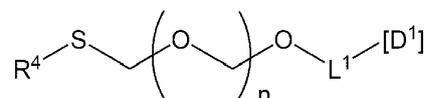
20 que comprende además una etapa de transcripción inversa para producir un ácido nucleico representado por dicha fórmula química (I) de un ácido nucleico obtenido por dicha etapa de condensación mediante transcripción inversa.

Listado de secuencias

<110> BONAC CORPORATION

REIVINDICACIONES

1. Un éter representado por la siguiente fórmula química (106):



(106)

en dicha fórmula química (106),

5 R^4 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 - 12 átomos de carbono, un grupo alqueno de
 cadena lineal o ramificada que tiene 2 - 12 átomos de carbono, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada
 que tiene 2 - 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 5 - 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de
 10 cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24
 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo
 de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 carbonos átomos, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o
 ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada que
 tiene de 2 a 30 átomos de carbono,

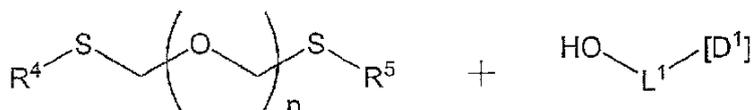
n es 1,

L^1 es un grupo etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y

15 $[\text{D}^1]$ es un grupo ciano,

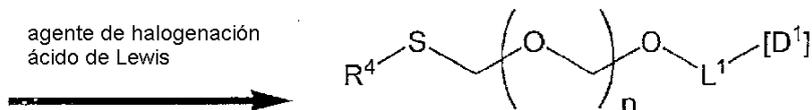
uno de sus enantiómeros, uno de sus tautómeros o estereoisómeros o una de sus sales.

2. Un método para producir el éter según la reivindicación 1, que comprende una reacción de acoplamiento de un
 tioéter representado por la siguiente fórmula química (103) y un alcohol representado por la siguiente fórmula
 química (105), en presencia de un agente de halogenación y un ácido de Lewis,



(105)

(103)



(106)

20

en dichas fórmulas químicas (103) y (105),

R^4 es como se define para dicha fórmula química (106),

25 R^5 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 - 12 átomos de carbono, un grupo alqueno de
 cadena lineal o ramificada que tiene 2 - 12 átomos de carbono, un grupo alquino de cadena lineal o ramificada
 que tiene 2 - 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 5 - 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de
 cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24
 30 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilo
 de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 30 carbonos átomos, un grupo ciclilalquilo de cadena lineal o
 ramificada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada que
 tiene de 2 a 30 átomos de carbono, que pueden ser iguales o diferentes de R^4 ,

en dicha fórmula química (103),

n es como se define para dicha fórmula química (106), y

en dicha fórmula química (105),

L¹ y [D¹] son como se definen para dicha fórmula química (106).

3. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

5 dicho agente de halogenación es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, yodo, bromo y cloro.

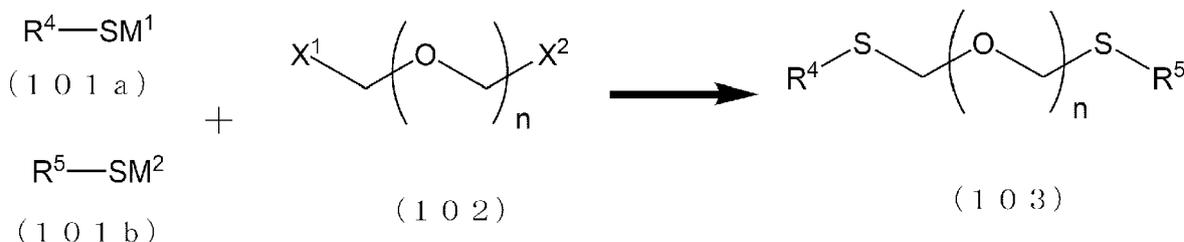
4. El método de producción según la reivindicación 2 o 3, en el que dicho ácido de Lewis es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido perfluoroalquilcarboxílico, ácido perfluoroalquilsulfónico, ácido alquilsulfónico y una sal del mismo.

10 5. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde dicho ácido de Lewis es una sal de plata de ácido trifluorometanosulfónico.

6. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que dicha reacción de acoplamiento se realiza en presencia de un tamiz molecular.

7. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2 o 3,

15 que comprende además una etapa de producir el tioéter representado por dicha fórmula química (103) mediante el método de producción que comprende una reacción de acoplamiento de tiol o tioalcóxido representado por las siguientes fórmulas químicas (101a) y (101b) con un haluro representado por la siguiente fórmula química (102) para dar un tioéter representado por la siguiente fórmula química (103):



en dichas fórmulas químicas (101a), (101b) y (103),

20 R⁴ y R⁵ son cada uno un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alquenoilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo alquinoilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 5-24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 6-30 átomos de carbono, un grupo cicloalquenoilo que tiene 3-24 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 4 - 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 4 - 30 átomos de carbono, o un grupo alcoxilquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 - 30 átomos de carbono, que pueden ser iguales o diferentes,

en dichas fórmulas químicas (101a) y (101b),

M¹ y M² pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un metal,

30 en dichas fórmulas químicas (102) y (103),

n es 1 y

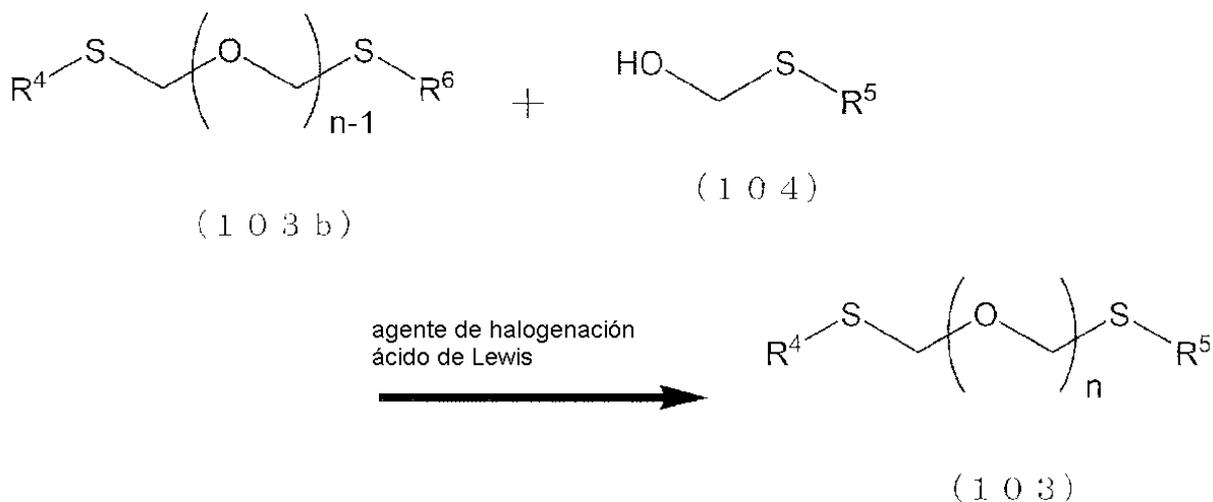
en dicha fórmula química (102),

X¹ y X² pueden ser iguales o diferentes y cada uno es halógeno.

35 8. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 7, en el que en las fórmulas reivindicadas (101a), (101b) y (103), R⁴ y R⁵ son cada una un grupo metilo.

9. El método de producción según la reivindicación 2 o 3,

40 que comprende además una etapa de producir el tioéter representado por dicha fórmula química (103) mediante el método de producción que comprende una reacción de acoplamiento de un tioéter representado por la siguiente fórmula química (103b) y un alcohol representado por la siguiente fórmula química (104), en la presencia de un agente de halogenación y un ácido de Lewis para dar un tioéter representado por la siguiente fórmula química (103):



en dichas fórmulas químicas (103b), (104) y (103),

5 R^4 , R^5 y R^6 son cada uno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo alquinilo de
 10 cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 5 a 24 átomos de carbono, un grupo arilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un grupo cicloalquenilo que tiene de 3 a 24 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo de cadena lineal o ramificada grupo que tiene 4 - 30 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 4 - 30 átomos de carbono, o un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 6 - 30 átomos de carbono, que pueden ser iguales o diferentes, y

en dichas fórmulas químicas (103b) y (103),

n es un entero con un valor de dos o más.

10. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 9, en el que en dichas fórmulas reivindicadas (103b), (104b) y (103), R^4 y R^5 son cada uno un grupo metilo.

15 11. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que dicho agente de halogenación es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, yodo, bromo y cloro.

20 12. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que dicho ácido de Lewis es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido perfluoroalquilcarboxílico, ácido perfluoroalquilsulfónico, ácido alquilsulfónico y una sal del mismo.

13. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que dicho ácido de Lewis es una sal de plata de ácido trifluorometanosulfónico.

14. El método de producción según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que dicha reacción de acoplamiento se realiza en presencia de un tamiz molecular.

25

FIG. 1

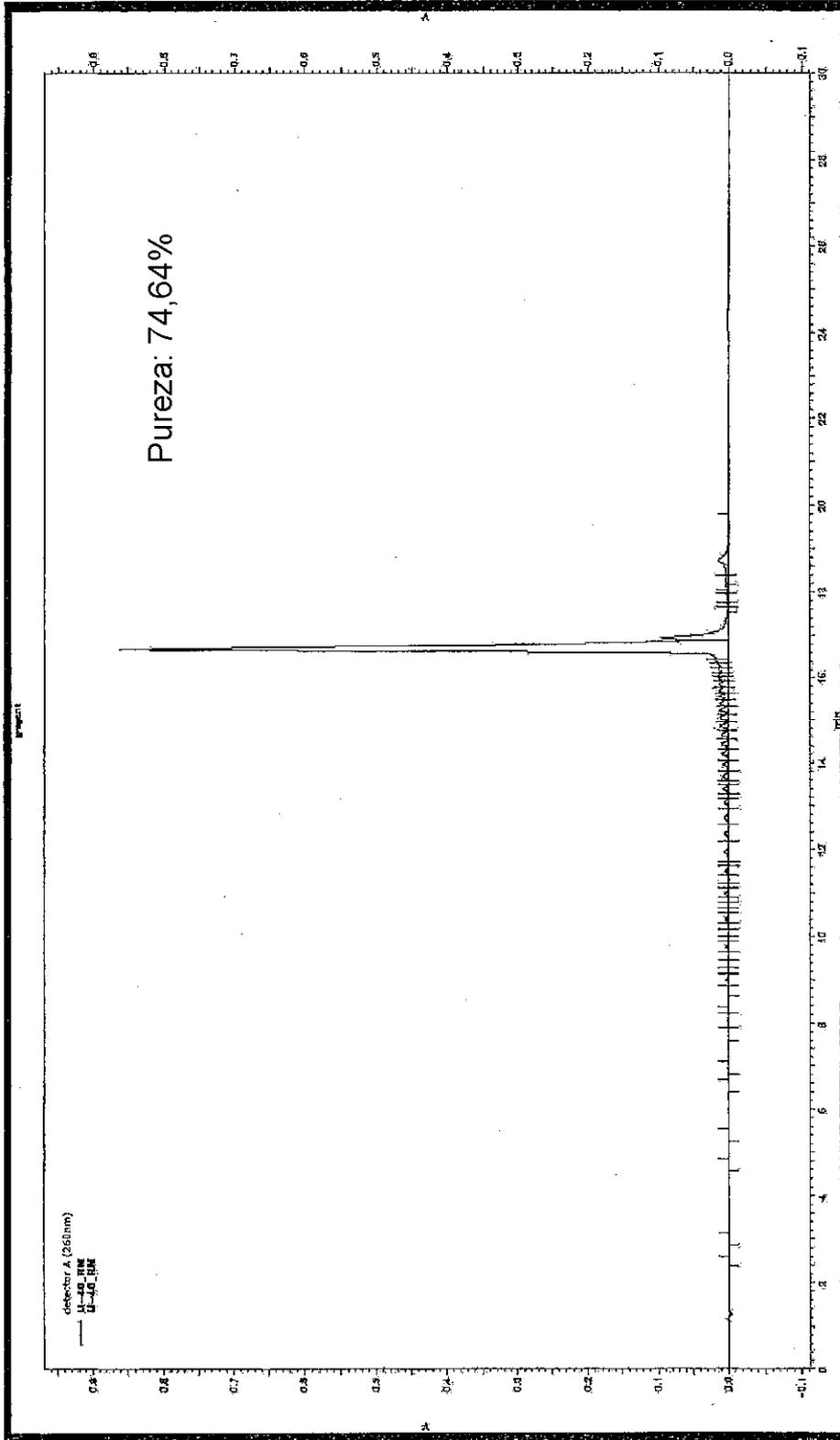


FIG. 2

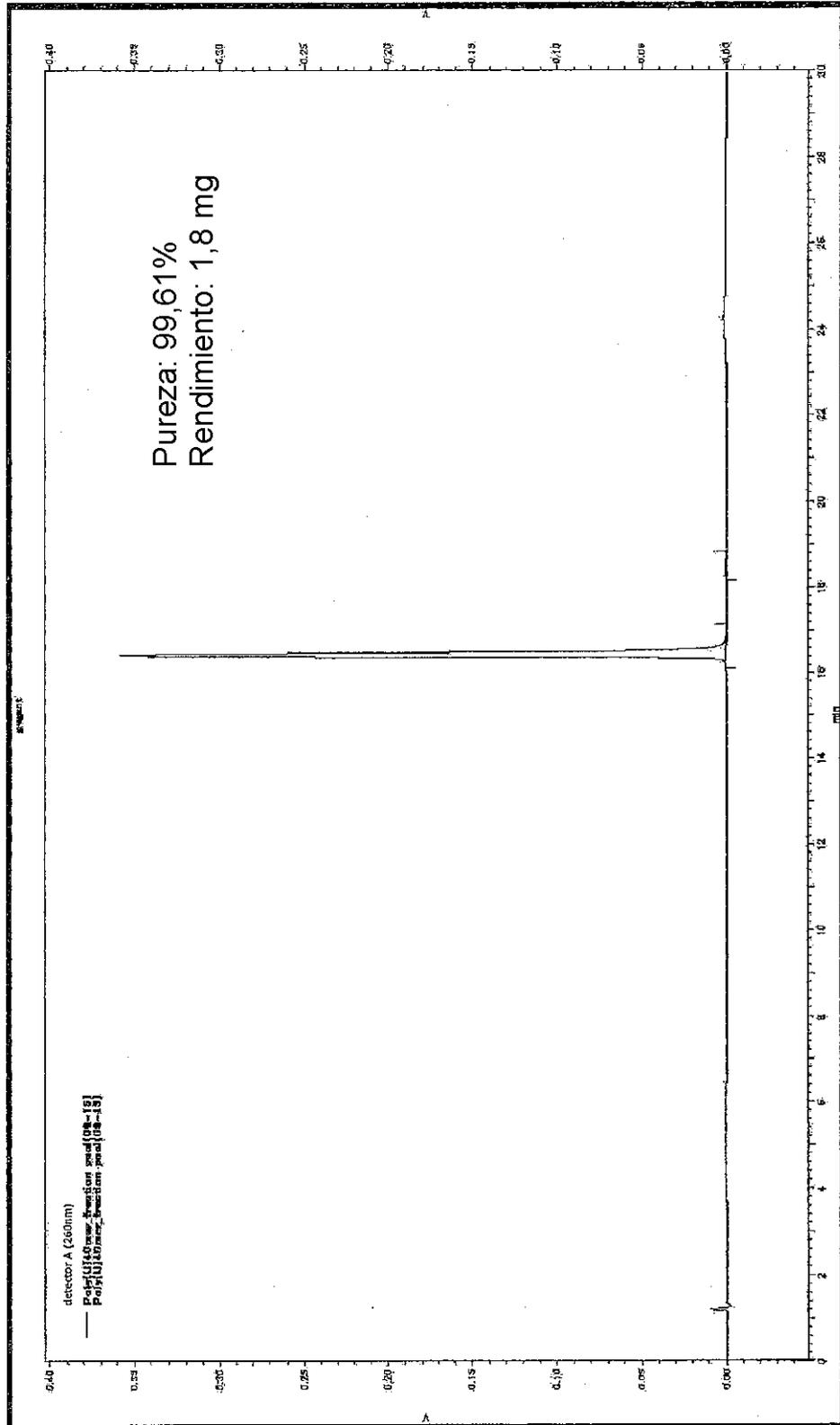


FIG. 3

